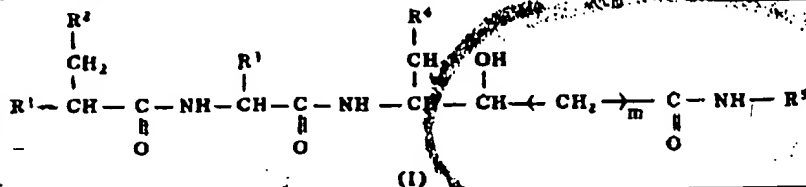


95

B7-339786/48 B04 SANY 231286
SANKYO KK
26.12.86 JP-297664 (+JP-307058) (27.10.87) 231286/48 C07c-
103/76 C07c-125/06 C07c-127/15 C07c-129/12 C07c-147/02 C07c-
149/24 C07d-233/64 C07d-261/08 C07d-333/38 C07d-521 C07k-
05/06
Renin-inhibitory peptide analogues - have high renin-inhibitory
activity, good water solubility and per-oral bio-availability
C87-145369

Renin-inhibitory peptide analogues of formula (I) and their
pharmaceutically acceptable salts are new.



R¹ = -NHCOR⁶; -A-R⁷; or carbamoyl or mono- or di-lower
alkylcarbamoyl opt. substd. by COOH, lower alkoxy-
carbamoyl, carbamoyl and/or mono- or di-lower alkyl-
carbamoyl;

R⁴ = 1-10C alkyl opt. substd. by lower alkoxy, halogen,
lower alkoxy-carbonyl and/or aralkyloxy-carbonyl;
aryl; heteroaryl-lower alkyl; heterocyclic-lower
alkyl; aryloxy-lower alkyl; 2-8C alkenyl; aryl;
heteroaryl; heterocyclic; lower alkoxy; lower alkoxy-
lower alkoxy; lower alkoxy-lower alkoxy-lower alkoxy;
aralkyloxy; or aryloxy;

A = alkylene;
R⁷ = aryl, heteroaryl, lower aliphatic acyl,
heteroaryl-carbonyl, heterocyclic
carbonyl or lower alkoxy-lower alkoxy;

R² = aryl or heteroaryl;

R³ = H; 1-10C alkyl opt. mono- or di- substd.
by halogen, CF₃, CCl₃, OH, lower
alkoxy, aryloxy, aralkyloxy, lower
aliphatic acyloxy, SH, opt. lower
aliphatic acylamino-substd. lower
alkylthio, aralkylthio, lower alkylsulphonyl,
lower alkylsulphonyl, amino, mono- or
di-lower alkylamino, arylamino, lower
aliphatic acylamino, arylacylamino, lower

J62246546-A*

alkoxycarbonylamino, aralkyloxy-carbonylamino,
carboxy, lower alkoxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl,
aralkyloxy-carbonyl, carbamoyl, mono- or di-lower
alkylcarbamoyl, ureldo, thioureldo, guanidyl, 3-7C
cycloalkyl, 3-8C cycloalkenyl, aryl or heteroaryl; or is
opt. halogen-substd. 3-5C alkenyl or 3-5C alkynyl;

R⁶ = phenyl, 3-7C cycloalkyl or phenyl;

R⁷ = alkyl which is opt. interrupted by amino or
lower alkylamino and which is substd. by 1, 2 or 3
substituents selected from amino, 6-membered hetero-
cyclic lower alkylamino, hydroxy-lower alkylamino,
guanidyl, lower alkylguanidyl, phenyl (substd. by
amino-lower alkyl, OH, and/or by lower alkoxy substd.
by amino, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino,
heterocyclic group or heterocyclic-lower alkylamino),
sulpho, OH, COOH, lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl,
mono- or di-lower alkylcarbamoyl or pyridyl;

provided that the alkyl for R³ must have at least one
substituent selected from amino, 6-membered heterocyclic
lower alkylamino, hydroxy-lower alkylamino, guanidyl,
substd. phenyl and sulpho.

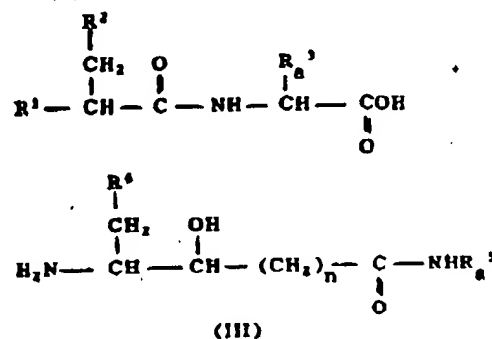
USE/ADVANTAGE

Renin-inhibitory activity is high. Water-solubility and
peroral bioavailability are also good.

PREPARATION

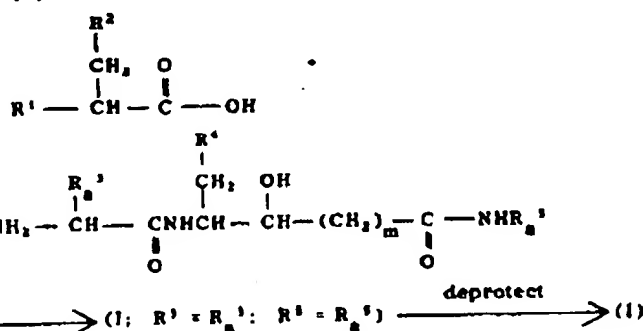
(I) can be obtained e.g. as follows:

(a)



J62246546-A*/1

(b)



R³ = R³ in which the amino, guanidyl and COOH are
protected;

R⁴ = R⁴ in which the amino, guanidyl, COOH and sulpho
are protected.

SPECIFIC COMPOUNDS

Examples of (I) are as follows:

(i) N-nicotinoyl-3-(1-naphthyl)-L-alanyl-L-leucyl-statyl-L-

lysineol;

(ii) N-nicotinoyl-3-(1-naphthyl)-L-alanyl-L-histidyl-statyl-
N⁶-L-lysine-methylester; and

(iii) N-2-(2-methoxyethoxy)ethoxycarbonyl-3-(1-naphthyl)-
L-alanyl-L-leucyl-statyl-N⁶-L-lysineol.
(46ppW82DDwgNod/0).

20B

J62246546-A/2

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-246546

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 C 103/76
A 61 K 37/64
C 07 C 125/06
127/15

識別記号

A E D

庁内整理番号

Z-7419-4H
8615-4C
6785-4H
6785-4H※審査請求 未請求

⑭ 公開 昭和62年(1987)10月27日

発明の数 1 (全46頁)

⑮ 発明の名称 レニン阻害ペプチド類似体

⑯ 特 願 昭61-307058

⑰ 出 願 昭61(1986)12月23日

優先権主張 ⑱ 昭60(1985)12月26日 ⑲ 日本 (J P) ⑳ 特願 昭60-297664

| | | | |
|---------|-------------|---------------------|---------|
| ⑳ 発 明 者 | 森 沢 靖 弘 | 東京都品川区広町1丁目2番58号 | 三共株式会社内 |
| ㉑ 発 明 者 | 矢 部 裕 一 郎 | 東京都品川区広町1丁目2番58号 | 三共株式会社内 |
| ㉒ 発 明 者 | 片 岡 満 | 東京都品川区広町1丁目2番58号 | 三共株式会社内 |
| ㉓ 発 明 者 | 飯 島 康 輝 | 東京都品川区広町1丁目2番58号 | 三共株式会社内 |
| ㉔ 発 明 者 | 高 萩 英 邦 | 東京都品川区広町1丁目2番58号 | 三共株式会社内 |
| ㉕ 発 明 者 | 国 府 達 郎 | 愛媛県温泉郡重信町田窪2310-7 | |
| ㉖ 発 明 者 | 日 和 田 邦 男 | 愛媛県温泉郡重信町田窪2108-6 | |
| ㉗ 出 願 人 | 三 共 株 式 会 社 | 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6 | |
| ㉘ 代 理 人 | 弁理士 梶 出 庄 治 | | |

最終頁に続く

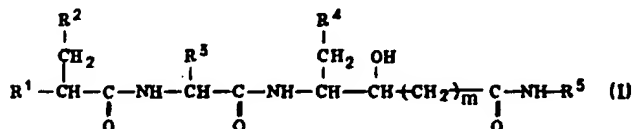
明 細 書

1. 発明の名称

レニン阻害ペプチド類似体

2. 特許請求の範囲

式



を有するレニン阻害ペプチド類似体及びその薬理上許容し得る塩。

上記式中、

m は、0 又は 1 を示し、

R¹ は、式 $\text{—NH—C}(=\text{O})\text{—R}^6$ を有する基〔式中、

R⁶ は、置換されていてもよい C₁—C₁₀ のアルキル基（該置換基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基又はアラキルオキシカルボニル基を示す。）、アラキル

（ヘテロシクリル）—低級アルキル基、アリロイル—低級アルキル基、C₂—C₈ のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ—低級アルコキシ基、低級アルコキシ—低級アルコキシ—低級アルコキシ—低級アルコキシ基、アラキルオキシ基又はアリールオキシ基を示す。〕、式—A—R⁷ を有する基（式中、A は低級アルキレン基を示し、R⁷ は、アリール基、ヘテロアリール基、低級脂肪族アシル基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基又は低級アルコキシ—低級アルコキシ基を示す。）、カルバモイル基又は置換されていてもよいモノ若しくはジ—低級アルキルカルバモイル基（該置換基は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示す。）を示し、R² は、アリール基又はヘテロアリール基を示し、

-C₁₀ のアルキル基 (該置換分は1個又は2個でもよく、それらはハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、低級脂肪族アシルオキシ基、メルカプト基、低級脂肪族アシルアミノで置換されてもよい低級アルキルチオ基、アラルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、アリールアシルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジル基、C₃-C₇ シクロアルキル基、C₅-C₈ シクロアルケニル基、アリール基又はヘテロアリール基を示す。)、ハロ

のアルキル基は、アミノ基、6員環状ヘテロシクリル低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、グアニジル基、置換されたフェニル基及びスルホ基の置換分の群より選ばれた置換分を必ず、1個以上有する。

3. 発明の詳細な説明

〔目的〕

本発明はレニン阻害作用を有し、水溶性及び経口吸収性の良好な新規なレニン阻害ペプチド類似体及びその薬理上許容し得る塩に関するものである。

レニン阻害作用を有するペプチド誘導体としては、従来、テトラペプチド、トリペプチド誘導体等が知られている (特開昭 52-151166 号等)。

本願発明者等は、ペプチド誘導体の合成及びそのレニン阻害活性について、長年に亘つて鋭意研究を行つた結果、従来知られていない新規な構造を有するペプチド類似体が使れたレニン阻害活性を有し、水溶性及び経口吸収性が良好なこと及び当該誘導体を合成するための重要中

ゲンで置換されていてもよい C₃-C₅ のアルケニル基又は C₃-C₅ のアルキニル基を示し、

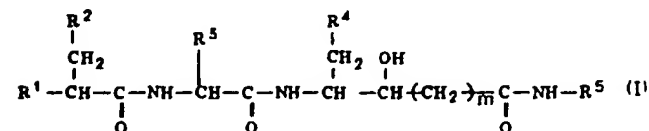
R⁴ は、イソプロピル基、C₃-C₇ のシクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R⁵ は、イミノ若しくは低級アルキルイミノで中断されていてもよい置換された C₁-C₁₀ のアルキル基 (該置換分は、1個、2個又は3個でもよく、それらは、アミノ基、6員環状ヘテロシクリル低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、グアニジル基、低級アルキルグアニジル基、置換されたフェニル基 (環上の置換基は、アミノ低級アルキル基又は水酸基の他にアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヘテロシクリル若しくはヘテロシクリル-低級アルキルアミノを置換分として有する低級アルコキシ基を示す。)、スルホ基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基又はビリジル基を示す。)]を示す。但し、R⁵ の C₁-C₁₀

間体となりうることを見出して、本願発明を完成させた。

〔構成〕

本願発明に係るペプチド類似体は、式 (I) を有する化合物である。



上記式中、

m は、0 又は 1 を示し、

R¹ は、式 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ を有する基 (式中、

R⁶ は、置換されていてもよい C₁-C₁₀ のアルキル基 (該置換基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基を示す。)、アラルキル基、(ヘテロアリール)-低級アルキル基、(ヘテロシクリル)-低級アルキル基、アリロイル-低級アルキル基、C₂-C₈ のアルケ

ニル基、アリアル基、ヘテロアリアル基、ヘテロシクリル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ-低級アルコキシ基、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又はアリアルオキシ基を示す。)、式-A-R⁷を有する基(式中、Aは低級アルキレン基を示し、R⁷は、アリアル基、ヘテロアリアル基、低級脂肪族アシル基、ヘテロアリアルカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基又は低級アルコキシ-低級アルコキシ基を示す。)、カルバモイル基又は置換されていてもよいモノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基(該置換基は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示す。)を示し、
R²は、アリアル基又はヘテロアリアル基を示し、

R³は、水素原子、置換されていてもよいC₁-C₁₀のアルキル基(該置換分は1個又は2個でもよく、それらはハロゲン原子、トリフルオ

R⁴は、イソプロピル基、C₃-C₇のシクロアルキル基又はフェニル基を示し、

R⁵は、イミノ若しくは低級アルキルイミノで中断されていてもよい置換されたC₁-C₁₀のアルキル基(該置換分は、1個、2個又は3個でもよく、それらは、アミノ基、6員環状ヘテロシクリル低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、グアニジル基、低級アルキルグアニジル基、置換されたフェニル基(環上の置換基は、アミノ低級アルキル基又は水酸基の他にアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヘテロシクリル若しくはヘテロシクリル-低級アルキルアミノを置換分として有する低級アルコキシ基を示す。)、スルホ基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基又はビリジル基を示す。)を示す。但し、R⁵のC₁-C₁₀のアルキル基は、アミノ基、6員環状ヘテロシクリル低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級

ロメチル基、トリクロロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、アリアルオキシ基、アラルキルオキシ基、低級脂肪族アシルオキシ基、メルカプト基、低級脂肪族アシルアミノで置換されてもよい低級アルキルチオ基、アラルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、アリアルアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、アリアルアシルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₅-C₈シクロアルケニル基、アリアル基又はヘテロアリアル基を示す。)、ハロゲンで置換されていてもよいC₃-C₅のアルケニル基又はC₃-C₅のアルキニル基を示し、

アルキルアミノ基、グアニジル基、置換されたフェニル基及びスルホ基の置換分の群より選ばれた置換分を必ず、1個以上有する。

化合物(I)において定義した基は以下の意味を示す。

R⁶及びR⁵のC₁-C₁₀のアルキル基は、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、イソペンチル、n-ヘキシル、s-ヘキシル、1,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、n-オクチル、1,5-ジメチルヘキシル、n-ノニル、n-デシルをあげることができる。

R⁵に含まれる低級アルキル基又はR⁶等に含まれる低級アルコキシ基、(ヘテロアリアル)-低級アルキル基等の低級アルキル部分は、C₁-C₄のアルキル基を示し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルをあげることができる。

R⁶等のアラルキル基又はR⁶等に含まれるア

ラルキルオキシ基等のアラルキル部分は、(アリアル)-低級アルキル基を示し、好適には、ベンジル、フェネチル基である。

R^6 等のアリール基又は R^6 等のアラルキル基、アロイル-低級アルキル基、アリールオキシ基若しくはアリールチオ基等のアリール部分は、置換されていてもよいフェニル、インデニル又はナフチルを示し、その置換基は1個乃至3個存在してもよく、例えば、低級アルキル基、弗素、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子 (R^6 等に含まれるハロゲン原子も同様)、低級アルコキシ基、低級脂肪族アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、シアノ基又はニトロ基をあげることができる。

R^7 の低級脂肪族アシル基又は上記置換基若しくは R^5 に含まれる低級脂肪族アシルアミノ基のアシル部分としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、 n -ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル又は1-バレリル基のような C_1 - C_5 のアシル基をあげること

R^6 等のヘテロシクリル基又は R^6 , R^7 等のヘテロシクリル-低級アルキル基、ヘテロシクリルカルボニル基等のヘテロシクリル部分は、窒素原子を1個又は2個含み、酸素又は硫黄原子を含んでもよい5乃至8員環状基を示し、例えば、ピペリジル、ピペリジノ、ピロリジル、ピロリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、オキサゾリジニル、オキサゾリジノ、チアゾリジニル、チアゾリジノ、イミダゾリジノ、ピペラジニル、ピペラジノをあげることができ、又、環上には置換基を有してもよく、置換基としては、例えば、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ、置換されていてもよいフェニル (置換基は前記アリール基の置換基と同一の基を示す。)、ヘテロアリール基、アラルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル又はシンナモイル (当該フェニル環上の置換基は前記アリール基の置換基と同一の基を示す。) をあげることができる。さらにヘテロシクリルに含まれ

ができる。

R^6 等ヘテロアリール基又はヘテロアリール-低級アルキル基、ヘテロアリールカルボニル基等のヘテロアリール部分は、フェニル環と縮環してもよく、酸素、硫黄又は/及び窒素原子を含む5乃至8員環状芳香族基を示し、例えば、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ビリジル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンツチアゾリル、ベンツイミダゾリル、キノリル又はイソキノリルをあげることができ、又環上には置換基を有してもよく、置換基としては、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基をあげることができる。

R^6 の C_2 - C_8 のアルケニル基は、直鎖又は分枝状でもよく、例えば、ビニル、1-プロペニル、1-メチルビニル、アリル、1-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、1-ヘブテニル、1-オクテニルをあげることができる。

るイミノ部分は保護されていてもよく、それらの保護基は後述するアミノ基の保護基をあげることができる。

A の低級アルキレン基は、直鎖又は分枝状の C_1 - C_4 のアルキレン基を示し、例えば、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、 n -プロピルメチレン、2-エチルエチレン、3-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレンをあげることができる。

R^4 の又は R^5 に含まれる C_3 - C_7 のシクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル基を示す。

R^5 に含まれる C_5 - C_8 のシクロアルケニル基としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘブテニル、シクロオクテニルをあげることができる。

R^5 の C_3 - C_5 のアルケニル基は、例えば、アリル、メタアリル、2-ブテニル、2-ペン

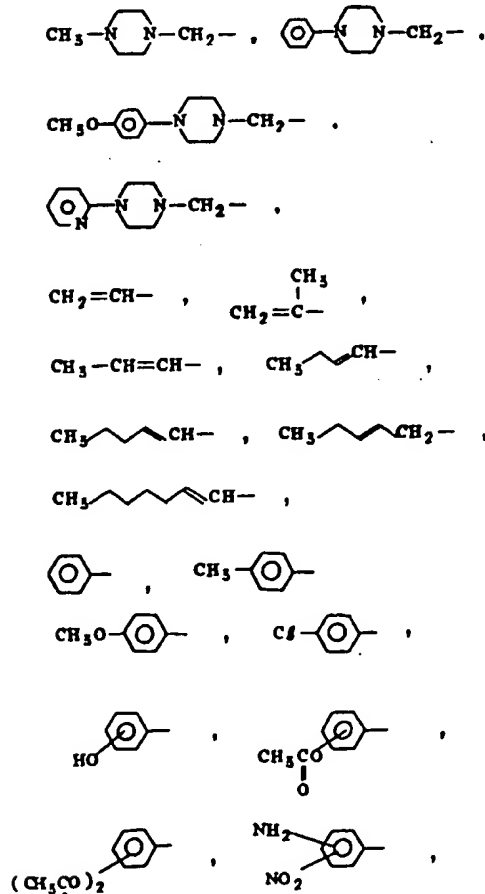
テニルをあげることができる。

R^3 の C_3-C_5 のアルキル基は、例えば、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニルをあげることができる。

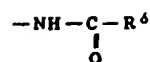
R^5 のイミノ若しくは低級アルキルイミノで中断されていてもよい置換された C_1-C_{10} のアルキル基の置換分を除いた部分は、例えば、前記 R^6 等における C_1-C_{10} のアルキル基と同様の基の他に、式 $(CH_2)_2NH-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-N(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2NH-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_5-NH-(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3-N(CH_3)-CH_2CH_3$ をあげることができる。

R^5 の C_1-C_{10} のアルキル基の置換分である6員環状ヘテロシクリル低級アルキルアミノ基の6員環状ヘテロシクリル部分は、好適には、4-メチルピペラジノ、4-フェニルピペラジノ又はモルホリノである。

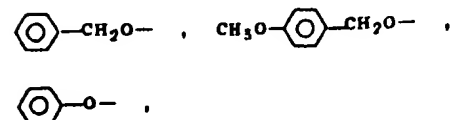
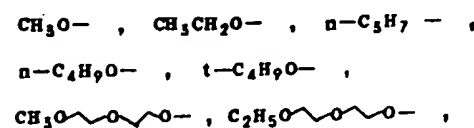
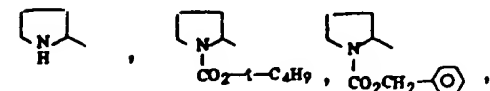
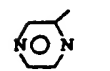
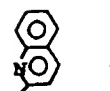
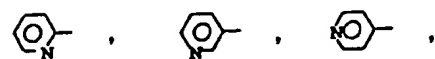
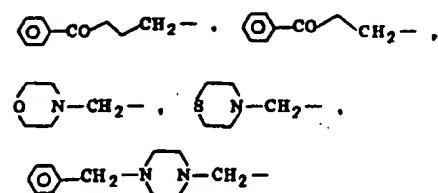
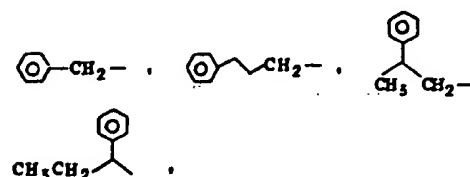
又、化合物(1)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 の好適な基は、例えば次の通りである。

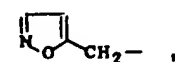
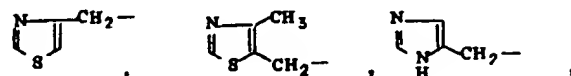
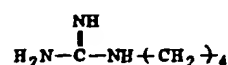
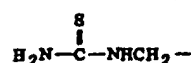
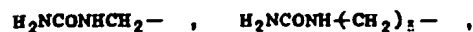
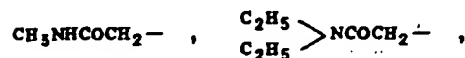
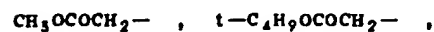
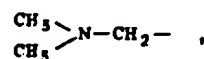
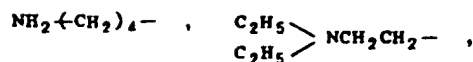
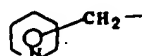
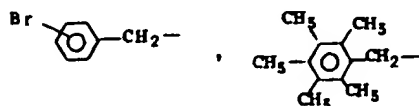
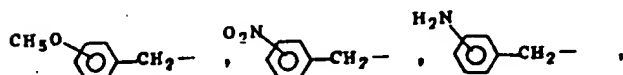
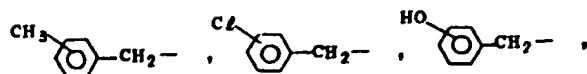
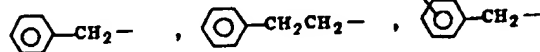
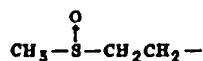
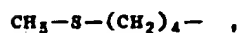
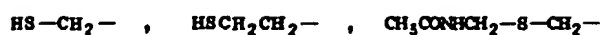
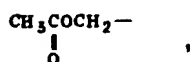
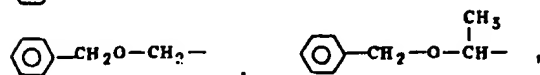
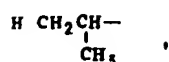
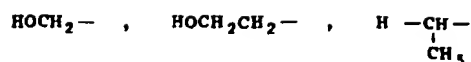
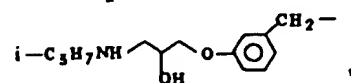
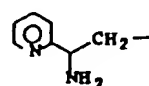
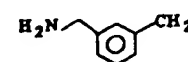
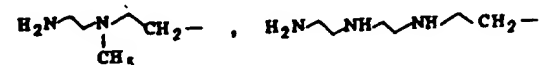
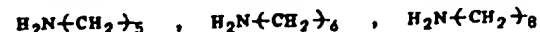


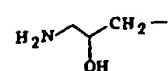
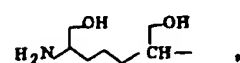
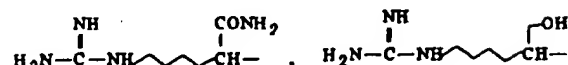
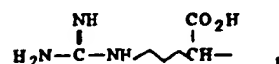
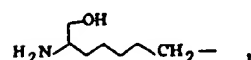
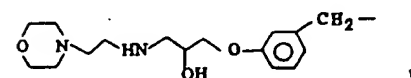
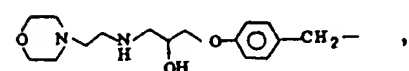
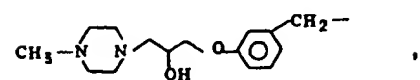
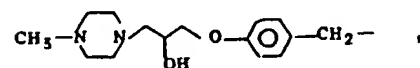
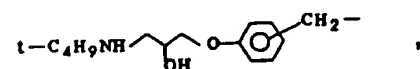
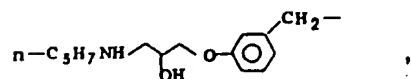
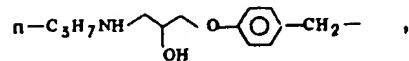
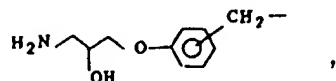
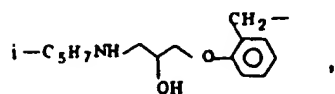
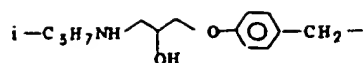
R^1 :



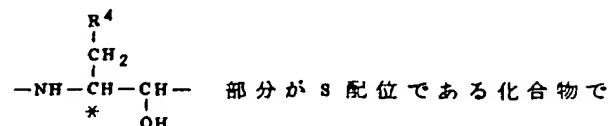
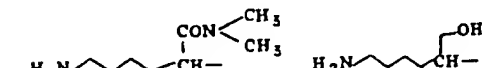
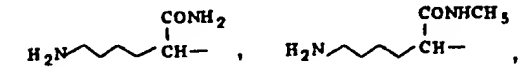
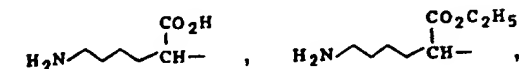
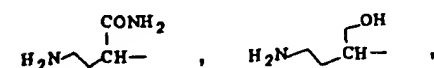
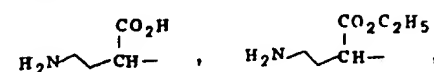
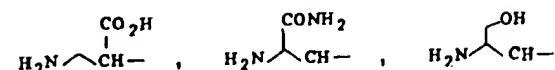
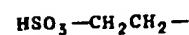
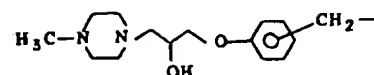
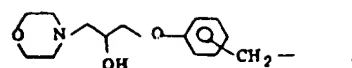
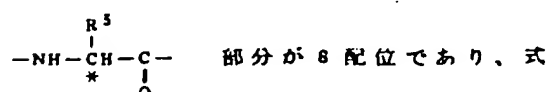
R^6 : CH_3- , CH_3CH_2- , $n-C_3H_7-$,
 $i-C_3H_7-$, $n-C_4H_9-$, $n-C_5H_{11}-$,
 $n-C_6H_{13}-$, $n-C_7H_{15}-$,
 $n-C_8H_{17}-$, $n-C_9H_{19}-$,
 $n-C_{10}H_{21}-$, CH_3OCH_2- ,
 $CH_3CH_2OCH_2-$, $CH_3CH_2-OCH_2CH_2-$,
 $CH_3OCH_2CH_2-$, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$



R⁵ :



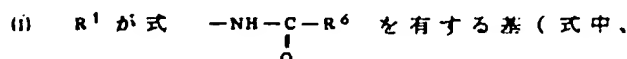
化合物(I)において、不斉炭素に基づく光学異性体が存在する場合には、光学活性体及びラセミ体を含むが、好適には式



ある。

本発明の前記一般式(I)を有する化合物は、薬理上許容し得る塩にすることができる。そのような塩としては例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような無機酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩のような有機酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩等の酸付加塩あるいはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩のような有機塩基塩をあげることができる。

又、化合物(I)において、好適には



R^6 は、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル若しくはアラルキルオキシカルボニルで置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリール—低級アルキル基、ヘテロシクリル—低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ—低級アルコキシ—低級アルコキシ基又はアラルキルオキシ基を示す。)、式 $-A-R^7$ を有する基(式中、 A は、 $C_1 - C_5$ のアルキレン基を示し、 R^7 は、アリール基、ヘテロアリール基、低級脂肪族アシル基又はヘテロシクリルカルボニル基を示す。)又はカルボキシで置換されていてもよい低級アルキルカルバモイル基である化合物、

- (2) R^2 がアリール基である化合物、
 (3) R^3 が水酸基で置換されていてもよいフェニル、ヘテロアリール、水酸基、メチルチオ基、カルボキシ基若しくはカルバモイル基で置換されていてもよい低級アルキル基、

ノ基、グアニジル基、置換フェニル基又はスルホ基を必須の置換分とする。)である化合物、

- (7) R^1 が式 $-NH-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-R^6$ を有する基(式中、

R^6 は、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル若しくはアラルキルオキシカルボニルで置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリール—低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ—低級アルコキシ—低級アルコキシ基又はアラルキルオキシ基を示す。)、式 $-A-R^7$ を有する基(式中、 A は、 $C_1 - C_5$ のアルキレン基を示し、 R^7 は、アリール基、ヘテロアリール基、低級脂肪族アシル基又はヘテロシクリルカルボニル基を示す。)又はカルボキシで置換されていてもよい低級アルキルカルバモイル基であり、 R^2 がアリール基であり、 R^3 が水酸基で置換されていても

$C_3 - C_5$ のアルケニル基又は $C_3 - C_5$ のアルキニル基である化合物、

- (4) R^4 がイソプロピル基又はシクロヘキシル基である化合物、

- (5) R^5 がイミノ若しくはメチルイミノで中断されていてもよい置換された $C_1 - C_{10}$ のアルキル基〔該置換分は、1乃至3個有してもよく、それらはアミノ基、6員環状ヘテロシクリル低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、グアニジル基、アミノ低級アルキル若しくは式 $-\text{O}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}$ を有する基

(式中、 R は、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヘテロシクリル基又はヘテロシクリル—低級アルキル基を示す。)で置換されたフェニル基、スルホ基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はビリジル基を示す。但し、アミノ基、6員環状ヘテロシクリル低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミ

よいフェニル、ヘテロアリール、水酸基、メチルチオ基、カルボキシ基若しくはカルバモイル基で置換されていてもよい低級アルキル基、 $C_3 - C_5$ のアルケニル基又は $C_3 - C_5$ のアルキニル基であり、 R^4 がイソプロピル基又はシクロヘキシル基であり、 R^5 がイミノ若しくはメチルイミノで中断されていてもよい置換された $C_1 - C_{10}$ のアルキル基〔該置換分は、1乃至3個有してもよく、それらはアミノ基、6員環状ヘテロシクリル低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、グアニジル基、アミノ低級アルキル若しくは式 $-\text{O}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}$ を有する基(式中、 R は、アミノ

基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヘテロシクリル基又はヘテロシクリル—低級アルキル基を示す。)で置換されたフェニル基、スルホ基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はビリジル基を示す。但し、アミノ基、6員

環状ヘテロシクリル低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、グアニジル基、置換フェニル基又はスルホ基を必須の置換分とする。)である化合物、

(8) R^1 が式 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-R^6$ を有する基(式中、

R^6 は、低級アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリール-低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基又はアラルキルオキシ基を示す。)、ヘテロシクリルカルボニルメチル基、ナフチルメチル基又は低級アルキルカルバモイル基である化合物、

(9) R^2 がナフチル基又はフェニル基である化合物、

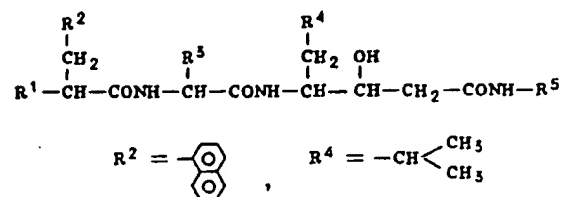
(10) R^3 が5員環のヘテロアリールで置換されていてもよい低級アルキル基である化合物、


(11) R^5 がイミノで中断されていてもよい置換された $C_1 - C_{10}$ のアルキル基(該置換分は、


2乃至3個有し、アミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、グアニジル基、アミノ低級アルキルで置換されたフェニル基、スルホ基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はビリジル基を示す。但し、アミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、グアニジル基、置換されたフェニル基又はスルホ基を必須の置換分とする。)である化合物。

さらに、化合物(1)において、好適には、以下の表1-3に例示する化合物をあげることができる。

表-1



| 番号 | R^1 | R^3 | R^5 |
|----|---|--|--|
| 1 |  | CH_3- | CONH_2 $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 2 | " | CH_3CH_2- | " |
| 3 | " | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | " |
| 4 | " | " | CONH_2 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 5 | " | " | COOH $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 6 | " | $\text{CH}_3 \begin{matrix} \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2-$ | CONH_2 $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 7 | " | " | OH $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 8 | " | " | OH $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ |
| 9 | " | " | COOC_2H_5 $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 10 | " | " | COOC_2H_5 $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ |

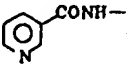
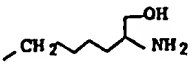
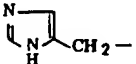
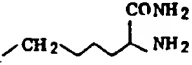
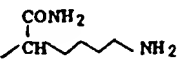
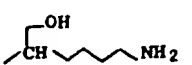

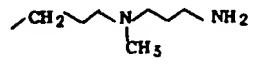
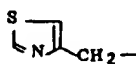
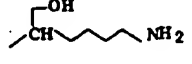
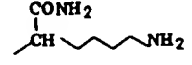
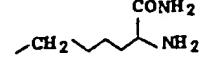
| 番号 | R^1 | R^3 | R^5 |
|----|---|--|--|
| 11 |  | $\text{CH}_3 \begin{matrix} \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2-$ | CONH_2 $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ |
| 12 | " | " | COOH $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 13 | " | " | CONH_2 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 14 | " | " | CONH_2 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ |
| 15 | " | $\text{CH}_3 \begin{matrix} \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CHCH}_2-$ | OH $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 16 | " | " | COOC_2H_5 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 17 | " | " | CONH_2 $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 18 | " | " | OH $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 19 | " | " | $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ |

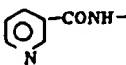
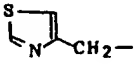
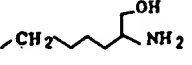
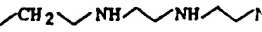

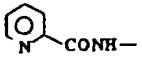
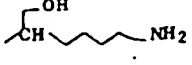
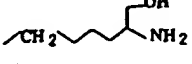
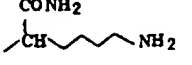
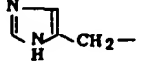
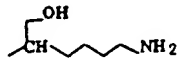
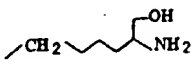
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|----------------|---|---|
| 20 | | $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CHCH}_2-$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ CONH_2 |
| 21 | " | " | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ |
| 22 | " | " | $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ |
| 23 | " | " | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ |
| 24 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ |
| 25 | " | " | $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 26 | " | " | $\text{CH}(\text{CONH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 27 | " | " | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 28 | " | " | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

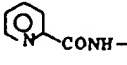
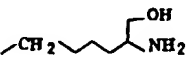
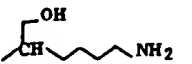
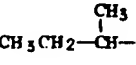
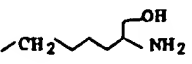
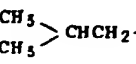
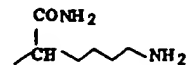
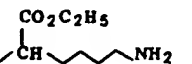

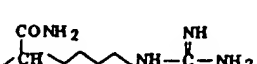
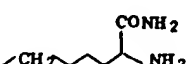
| 号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|----------------|---|---|
| 29 | | $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CHCH}_2-$ | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |
| 30 | " | " | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ |
| 31 | " | " | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 32 | " | " | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 33 | " | $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-$ | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 34 | " | " | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 35 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ CONH_2 |
| 36 | " | " | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ |
| 37 | " | " | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 38 | " | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

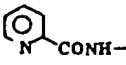
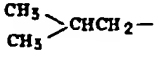
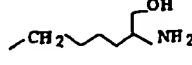
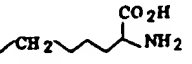
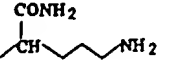
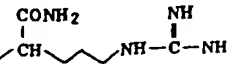
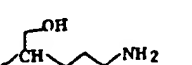
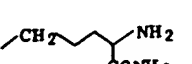
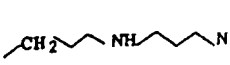
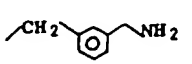
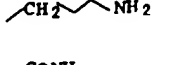

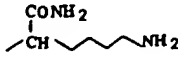
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|----------------|---|---|
| 39 | | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 40 | " | " | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 41 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ CO_2H |
| 42 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ CONH_2 |
| 43 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ |
| 44 | " | " | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 45 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |
| 46 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 47 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 48 | " | $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}- \end{matrix}$ | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 49 | " | " | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|----------------|--|---|
| 50 | | $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}- \end{matrix}$ | $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 51 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ OH |
| 52 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ |
| 53 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ CONH_2 |
| 54 | " | $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}- \end{matrix}$ | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 55 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ |
| 56 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 57 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |
| 58 | " | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 59 | " | " | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|---|---|---|
| 60 |  | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - |  |
| 61 | " |  | " |
| 62 | " | " |  |
| 63 | " | " |  |
| 64 | " | " |  |
| 65 | " | " |  |
| 66 | " | " |  |
| 67 | " |  |  |
| 68 | " | " |  |
| 69 | " | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|--|---|--|
| 70 |  |  |  |
| 71 | " | " |  |
| 72 | " | " |  |
| 73 |  | " | " |
| 74 | " | " |  |
| 75 | " | " |  |
| 76 | " | " |  |
| 77 | " |  | " |
| 78 | " | " |  |
| 79 | " | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|---|---|---|
| 80 |  | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - |  |
| 81 | " | " |  |
| 82 | " |  | " |
| 83 | " | " |  |
| 84 | " |  |  |
| 85 | " | " |  |
| 86 | " | " |  |
| 87 | " | " |  |
| 88 | " | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|---|---|---|
| 89 |  |  |  |
| 90 | " | " |  |
| 91 | " | " |  |
| 92 | " | " |  |
| 93 | " | " |  |
| 94 | " | " |  |
| 95 | " | " |  |
| 96 | " | " |  |
| 97 | " | " |  |
| 98 |  | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|----------------|----------------|----------------|
|----|----------------|----------------|----------------|

| | | | |
|-----|---|---------------------------------|---|
| 99 | | $\text{CH}_3 > \text{CHCH}_2 -$ | |
| 100 | " | " | |
| 101 | " | " | |
| 102 | " | " | |
| 103 | " | | |
| 104 | " | " | |
| 105 | " | " | |
| 106 | " | " | |
| 107 | " | | " |
| 108 | " | " | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|----------------|----------------|----------------|
|----|----------------|----------------|----------------|


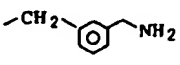
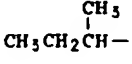
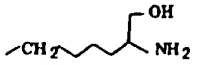
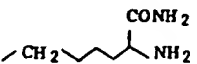
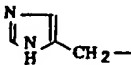
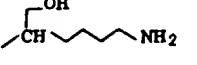
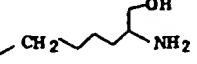
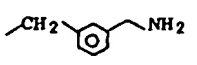

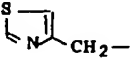
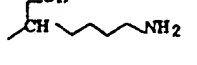
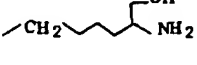
| | | | |
|-----|---|---------------------------------|---|
| 120 | | $\text{CH}_3 > \text{CHCH}_2 -$ | |
| 121 | " | | " |
| 122 | " | " | |
| 123 | " | | " |
| 124 | " | " | |
| 125 | | " | " |
| 126 | " | " | |
| 127 | " | " | |
| 128 | " | " | |
| 129 | " | " | |
| 130 | " | | " |

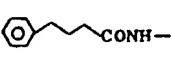
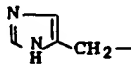
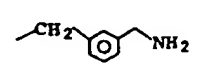
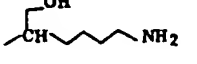
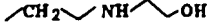
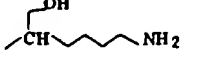
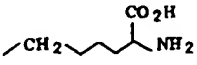
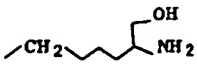

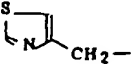
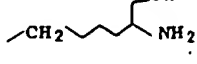
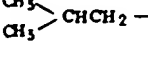
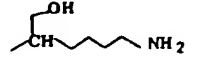
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|----------------|----------------|----------------|
|----|----------------|----------------|----------------|

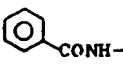
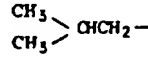

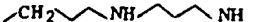
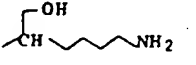
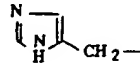

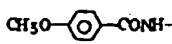
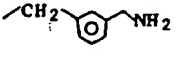
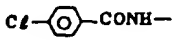
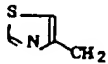
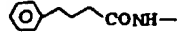

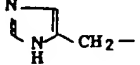
| | | | |
|-----|---|---------------------------------|---|
| 109 | | | |
| 110 | " | " | |
| 111 | " | " | |
| 112 | | | " |
| 113 | " | " | |
| 114 | " | " | |
| 115 | " | | " |
| 116 | " | $\text{CH}_3 > \text{CHCH}_2 -$ | " |
| 117 | " | " | |
| 118 | | " | |
| 119 | " | " | |

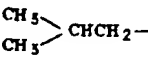

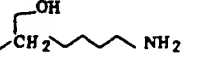
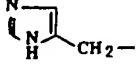
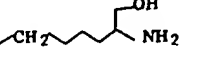

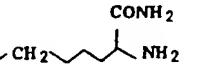

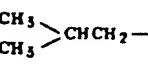
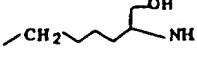

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|----|----------------|----------------|----------------|
|----|----------------|----------------|----------------|

| | | | |
|-----|---|--|---|
| 131 | | | |
| 132 | " | " | |
| 133 | " | $\text{CH}_3 > \text{CHCH}_2 -$ | " |
| 134 | " | " | |
| 135 | | " | |
| 136 | " | " | |
| 137 | " | " | |
| 138 | " | " | |
| 139 | " | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 -$ | " |
| 140 | " | " | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 141 |  | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - |  |
| 142 | " |  | " |
| 143 | " | " |  |
| 144 | " | " |  |
| 145 | " |  |  |
| 146 | " | " |  |
| 147 | " | " |  |
| 148 | " | " |  |
| 149 | " |  |  |
| 150 | " | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 162 |  |  |  |
| 163 | " | " |  |
| 164 | " | " |  |
| 165 | CH ₃ CONH- | " |  |
| 166 | " | " |  |
| 167 | " | " |  |
| 168 | " | " |  |
| 169 | " |  |  |
| 170 | " |  | " |
| 171 | " | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--|---|---|
| 151 |  |  |  |
| 152 | " | " |  |
| 153 | " | " |  |
| 154 | " |  | " |
| 155 | " | " |  |
| 156 |  | " | " |
| 157 | " | " |  |
| 158 |  | " | " |
| 159 | " |  | " |
| 160 |  | " |  |
| 161 | " |  | " |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--|---|---|
| 172 | CH ₃ CONH- |  |  |
| 173 | CH ₃ CH ₂ CONH- | " | " |
| 174 | " | " |  |
| 175 | " |  | " |
| 176 | " | " |  |
| 177 | " | " |  |
| 178 | CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CONH- | " | " |
| 179 | " | " |  |
| 180 | " | " |  |
| 181 | " |  |  |
| 182 | " | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|--|--|
| 183 | $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{CONH-}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{-} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ |
| 184 | " | " | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 185 | " | $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{CH}_2\text{-}$ | " |
| 186 | " | " | $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ |
| 187 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 188 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 189 | CONH- | " | " |
| 190 | " | " | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 191 | " | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{-} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | " |
| 192 | " | " | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|-----------------------|--|---|
| 193 | CONH- | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{-} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |
| 194 | $\text{CH}_2\text{-}$ | " | " |
| 195 | " | " | $\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 196 | " | " | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 197 | " | " | $\begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 198 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 199 | " | " | $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ |
| 200 | " | $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{CH}_2\text{-}$ | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 201 | " | " | $\begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 202 | " | " | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|-----------------------|--|---|
| 203 | $\text{CH}_2\text{-}$ | $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{CH}_2\text{-}$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |
| 204 | " | " | $\begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 205 | " | " | $\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 206 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 207 | " | " | $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ |
| 208 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 209 | " | " | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 210 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$ |
| 211 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ |
| 212 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 213 | " | $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{CH}_2\text{-}$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--|--|---|
| 214 | $\text{CH}_2\text{-}$ | $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{N} \end{array} \text{CH}_2\text{-}$ | $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ |
| 215 | " | " | $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 216 | $\text{CH}_2\text{-}$ | $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{CH}_2\text{-}$ | " |
| 217 | $\text{CH}_3\text{O-C(=O)-NH-}$ | " | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 218 | $\text{C}_2\text{H}_5\text{O-C(=O)-NH-}$ | " | " |
| 219 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |
| 220 | " | " | $\begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ |
| 221 | " | " | $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ |
| 222 | $\text{C}_2\text{H}_5\text{O-C(=O)-NH-}$ | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 223 | " | " | $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 224 | | | |
| 225 | " | " | |
| 226 | " | " | |
| 227 | | " | |
| 228 | " | " | |
| 229 | | " | |
| 230 | | " | " |
| 231 | | " | " |
| 232 | " | " | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 233 | | | |
| 234 | " | " | |
| 235 | | " | |
| 236 | " | " | |
| 237 | " | " | |
| 238 | | | |
| 239 | " | | " |
| 240 | " | | " |
| 241 | | | |
| 242 | " | | " |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 243 | | | |
| 244 | " | | |
| 245 | " | | " |
| 246 | " | | |
| 247 | " | " | |
| 248 | " | " | |
| 249 | " | " | |
| 250 | " | " | |
| 251 | " | " | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 252 | | | |
| 253 | " | | |
| 254 | " | " | |
| 255 | " | " | |
| 256 | " | " | |
| 257 | " | " | |
| 258 | " | " | |
| 259 | " | | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---------------------------------------|----------------|----------------|
| 260 | | | |
| 261 | " | " | |
| 262 | " | " | |
| 263 | " | " | |
| 264 | " | " | |
| 265 | CH ₃ CH ₂ CONH- | " | |
| 266 | " | " | |
| 267 | " | | |
| 268 | " | " | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 278 | | | |
| 279 | " | " | |
| 280 | " | | |
| 281 | " | " | |
| 282 | " | " | |
| 283 | " | | " |
| 284 | " | " | |
| 285 | " | " | |
| 286 | | | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---------------------------------------|----------------|----------------|
| 269 | CH ₃ CH ₂ CONH- | | |
| 270 | " | | |
| 271 | | " | " |
| 272 | " | " | |
| 273 | " | | |
| 274 | " | " | |
| 275 | | " | |
| 276 | " | " | |
| 277 | " | " | |

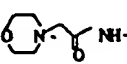
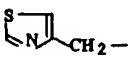
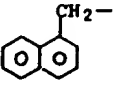
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 287 | | | |
| 288 | " | | |
| 289 | " | " | |
| 290 | " | | |
| 291 | " | " | |
| 292 | " | " | |
| 293 | " | " | |
| 294 | " | " | |
| 295 | " | | |

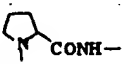
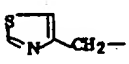
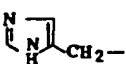
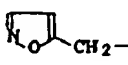
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 296 | | | |
| 297 | " | " | |
| 298 | " | " | |
| 299 | " | " | |
| 300 | | | |
| 301 | " | " | |
| 302 | | | |
| 303 | " | " | |
| 304 | " | " | |

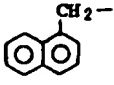
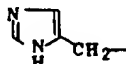
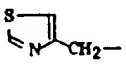

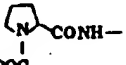
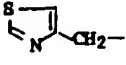
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 315 | | | |
| 316 | " | | " |
| 317 | " | " | |
| 318 | " | " | |
| 319 | " | | |
| 320 | " | | |
| 321 | | | |
| 322 | " | | " |
| 323 | " | | |

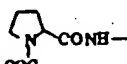
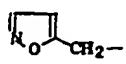
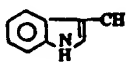
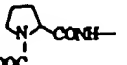
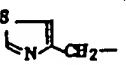
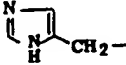
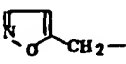
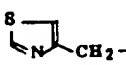
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 305 | | | |
| 306 | " | " | |
| 307 | " | " | |
| 308 | " | | " |
| 309 | " | " | |
| 310 | " | | " |
| 311 | " | " | |
| 312 | | " | " |
| 313 | " | " | |
| 314 | " | | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 324 | | | |
| 325 | | | " |
| 326 | " | | " |
| 327 | | " | " |
| 328 | " | " | |
| 329 | | " | " |
| 330 | | " | " |
| 331 | | | |
| 332 | " | " | |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|--|
| 333 |  | $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 334 | " | $\text{H}_2\text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 335 | " | " | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 336 | " |  | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 337 |  | $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ | $\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 338 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 339 | " | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ | " |
| 340 | " | " | $\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 341 | " | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--|---|--|
| 351 |  t-C ₄ H ₉ COO |  | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 352 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 353 | " |  | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 354 | " | " | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 355 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 356 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 357 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 358 | " |  | " |
| 359 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--|---|--|
| 342 |  | $\text{H}_2\text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $\text{CH}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 343 | " |  | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 344 | " |  | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 345 |  | $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 346 |  t-C ₄ H ₉ COO |  | $\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 347 | " | " | $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 348 | " | " | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 349 | " | " | $\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 350 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--|---|--|
| 360 |  t-C ₄ H ₉ COO |  | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 361 | " |  | " |
| 362 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 363 |  cyclohexene-CH ₂ COO |  | $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 364 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 365 | " |  | " |
| 366 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 367 | " |  | " |
| 368 | t-C ₄ H ₉ -CO-CH ₂ - |  | " |
| 369 | " | " | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

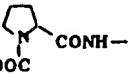
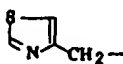

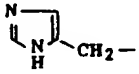
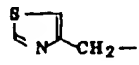
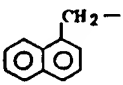
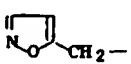
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--|----------------|---|
| 370 | $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{COOCH}_2\text{-}$ | | $\text{CH}_2\text{-CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 371 | " | | " |
| 372 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 373 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(COOH)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 374 | " | | " |
| 375 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 376 | " | " | $\text{-CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 377 | $\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCO-}$ | " | " |
| 378 | " | | " |
| 379 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{NH}_2$ |

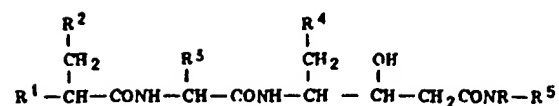
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--------------------------------------|----------------|---|
| 380 | $\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCO-}$ | | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(COOH)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 381 | " | | " |
| 382 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 383 | " | " | $\text{-CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 384 | $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{NHCO-}$ | " | " |
| 385 | " | | " |
| 386 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 387 | $\text{HOOCCH}_2\text{NHCO-}$ | | " |
| 388 | " | | " |
| 389 | " | " | $\text{-CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |

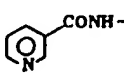
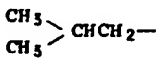
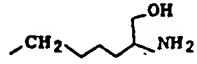
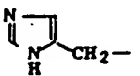

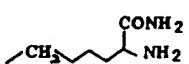
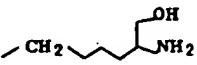
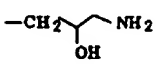
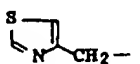
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------------------|----------------------------------|---|
| 390 | $\text{HOOCCH}_2\text{NHCO-}$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$ | $\text{-CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 391 | | | " |
| 392 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 393 | " | | " |
| 394 | " | " | $\text{-CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 395 | | " | " |
| 396 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 397 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(COOH)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 398 | " | | " |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--------------------------------------|----------------|---|
| 399 | | | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 400 | $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OCNH-}$ | | " |
| 401 | " | " | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(COOH)CH}_2\text{NH}_2$ |
| 402 | " | | " |
| 403 | " | | $\text{-CH(CNH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 404 | " | | $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{NH}_2$ |
| 405 | " | | " |
| 406 | | " | " |
| 407 | " | | " |

表 - 2

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 408 |  |  |  |
| 409 | " |  | " |
| 410 | CH ₃ CONH- | " | " |
| 411 | " |  | " |
| 412 |  |  | " |



| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|--|---|
| 413 |  |  |  |
| 414 | CH ₃ CONH- |  |  |
| 415 | CH ₃ CH ₂ CONH- | " |  |
| 416 | " | " |  |
| 417 | " | " |  |
| 418 | " |  | " |

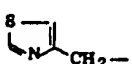
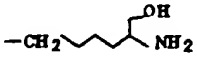
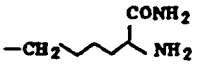
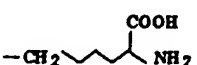
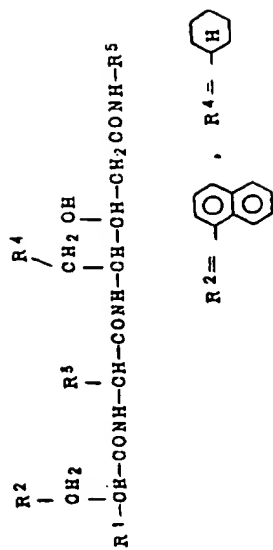
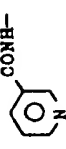
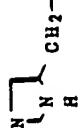
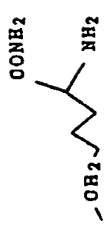

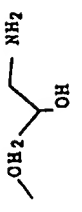
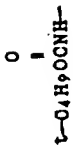


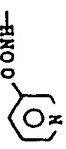
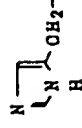

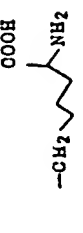

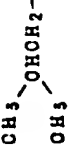

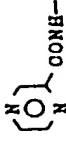


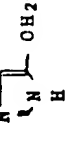

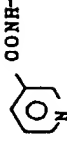

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---------------------------------------|---|--|
| 419 | CH ₃ CH ₂ CONH- |  |  |
| 420 | " | " |  |
| 421 | " | " |  |

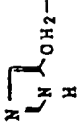
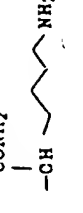


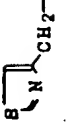
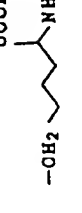
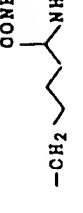
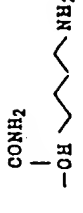
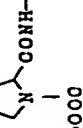
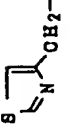
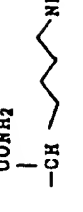
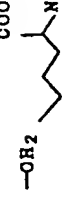
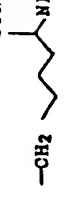
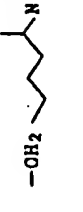
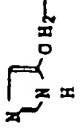
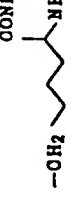
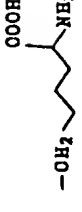
表 - 3

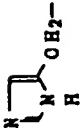



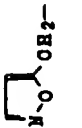



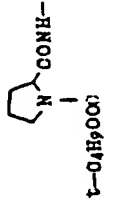
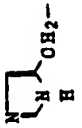
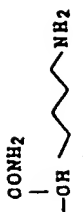
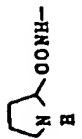



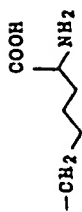

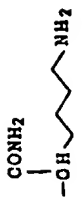
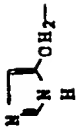



| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 426 |  |  |  |
| 427 | " |  | " |
| 428 | " | " |  |
| 429 |  | " |  |
| 430 | " | " |  |
| 431 |  |  |  |
| 432 | " | " |  |

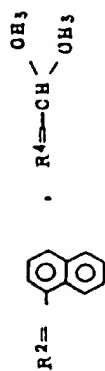
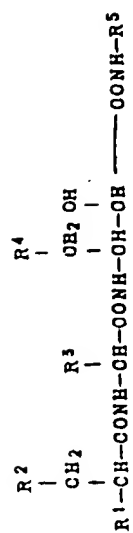
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 422 |  |  |  |
| 423 |  | " |  |
| 424 |  |  |  |
| 425 |  | " |  |

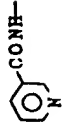
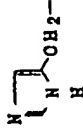

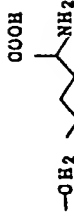
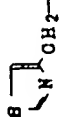

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 433 | | | |
| 434 | " | " | |
| 435 | " | " | |
| 436 | " | " | |
| 437 | " | | " |
| 438 | " | " | |
| 439 | " | " | |
| 440 | | | |
| 441 | " | " | |
| 442 | " | | " |
| 443 | " | " | |
| 444 | " | | " |
| 445 | " | " | |
| 446 | | | " |
| 447 | " | | " |


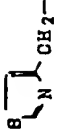

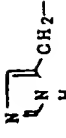
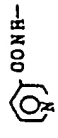
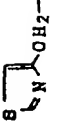
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 448 | CH ₃ CONH- |  |  |
| 449 | " | " |  |
| 450 | " | " |  |
| 451 | " |  | " |
| 452 | " | " |  |
| 453 | " | " |  |
| 454 | " | " |  |
| 455 |  ε-OHnOOC |  |  |
| 456 | " | " |  |
| 457 | " | " |  |
| 458 | " | " |  |
| 459 | " |  | " |
| 460 | " | " |  |
| 461 | " | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 470 | $\text{t-O}_4\text{H}_9\text{OO-CH}_2\text{-}$ |  |  |
| 471 | $\text{O}_2\text{H}_5\text{NHOO-}$ | " | " |
| 472 | " | " |  |
| 473 | " | " |  |
| 474 | $\text{t-O}_4\text{H}_9\text{NHCO-}$ | " | " |
| 475 | $\text{O} \begin{array}{ c } \hline \text{N} \text{OO-CH}_2\text{-} \\ \hline \end{array}$ |  |  |
| 476 | " |  | " |
| 477 | " | " |  |
| 482 |  $\text{t-O}_4\text{H}_9\text{OO-}$ |  |  |
| 483 |  |  |  |
| 484 | " | " |  |
| 485 | $\text{t-O}_4\text{H}_9\text{OO-CH}_2\text{-}$ | " |  |
| 486 | " | " |  |
| 487 | " | " |  |
| 488 | " |  | " |
| 489 | " | " |  |

換 - 4



| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|--|---|---|
| 482 |  |  |  |
| 483 | " | " |  |
| 484 | " |  | " |
| 485 | " | " |  |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 478 |  |  |  |
| 479 | " |  | " |
| 480 |  | " | " |
| 481 | " |  | " |

特開昭62-246546
第26頁

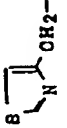


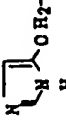

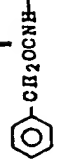

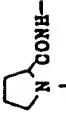

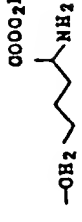
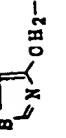


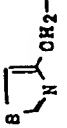


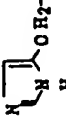

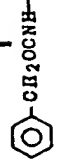

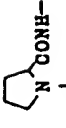

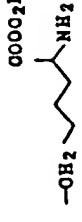

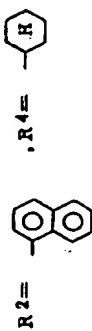
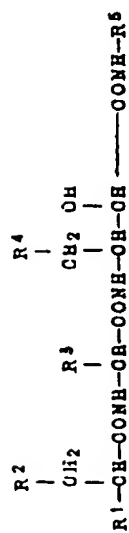
| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|---|---|---|
| 484 | CH ₃ CONH- |  |  |
| 485 | " | " |  |
| 486 | " |  |  |
| 487 |  | " | " |
| 488 | " | " |  |
| 489 |  | " |  |
| 490 | " | " |  |
| 491 | " |  | " |
| 492 | " | " |  |
| 493 | " | " |  |
| 494 | CH ₃ CONH- |  |  |
| 495 | " | " |  |
| 496 | " |  |  |
| 497 |  | " | " |
| 498 | " | " |  |
| 499 |  | " |  |
| 500 | " | " |  |
| 501 | " | " |  |

表 - 8



| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 508 | | | |
| 509 | " | | " |
| 510 | | " | " |
| 511 | " | | " |

| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 502 | | | |
| 503 | " | | " |
| 504 | " | " | |
| 505 | " | " | |
| 506 | | " | " |
| 507 | " | | " |

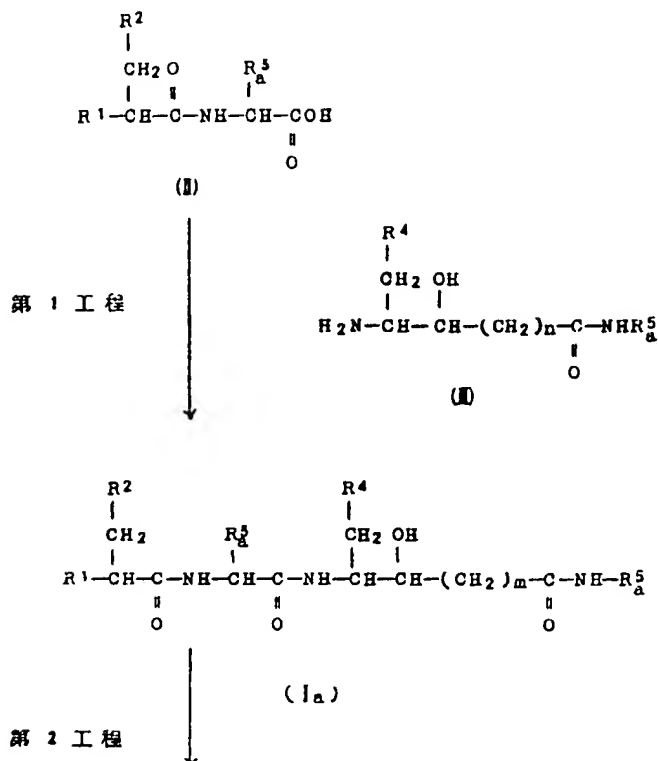


| 番号 | R ¹ | R ³ | R ⁵ |
|-----|----------------|----------------|----------------|
| 520 | | | |
| 521 | " | " | " |
| 522 | " | | " |
| 523 | | " | " |
| 524 | | " | " |
| 512 | | | |
| 513 | " | | " |
| 514 | " | " | |
| 515 | " | " | |
| 516 | | " | |
| 517 | | " | " |
| 518 | " | " | |
| 519 | " | | " |

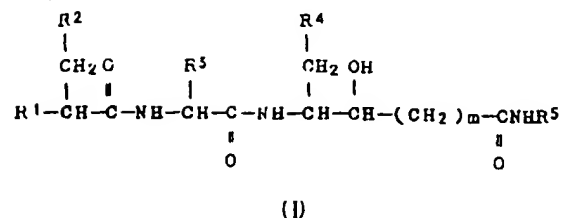
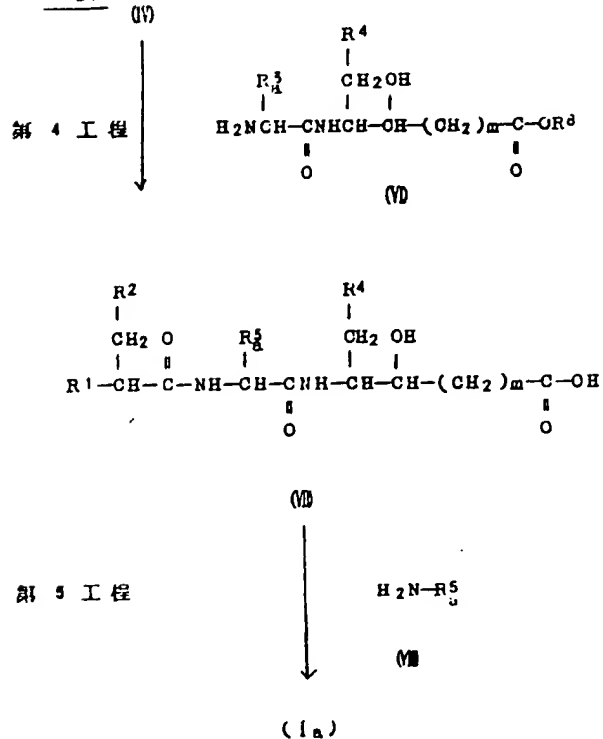
特開昭62-246545
第29頁

前記一般式(I)を有する本発明の化合物は、以下の方法に従つて容易に製造することができる。

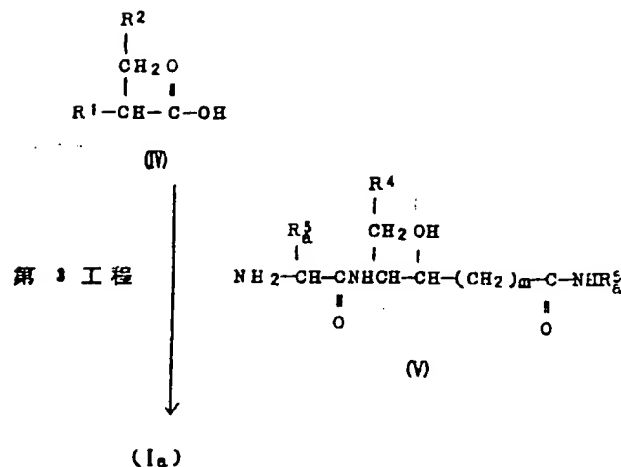
A 法



C 法



B 法



上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前述したものと同意義を示し、 R_A^5 は、 R^5 に含まれるアミノ基、グアニジル基及びカルボキシ基が保護されている他、 R^3 と同意義を示し、 R_A^5 は、 R^5 に含まれるアミノ基、グアニジル基、カルボキシ基及びスルホ基が保護されている他、 R^5 と同意義を示し、 R^8 は、低級アルキル又はアラルキル基を示す。

R_A^5 及び R_A^5 における保護基としては、アミノ酸の化学の分野で使用される保護基なら特に制限されないが、例えば、アミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基又はp-フルオロニルメチルオキシカルボニル基のようなカーボネート残基をあげることができ、カルボキシ基又はスルホ基の保護基としては、メチル、エチル、n-プロピル、t-ブチルのような低級アルキル基又はベンジルのようなアラルキル基をあげることができ、

グアニジル基の保護基としては、ポートルエン
スルホニル基のようなスルホニル基をあげること
ができる。

A法は化合物(II)を製造する方法である。

本方法の第1工程は化合物(II)又はその反応性
誘導体と化合物(III)を用いて化合物(1a)を製造す
る工程で、ペプチド合成法における常法、例え
ばアジド法、活性エステル法、混合酸無水物法
又はカルボジイミド法によつて行われる。

上記ペプチド合成において、

アジド法は、アミノ酸又はそのエステル体を
ヒドラジンと、不活性溶剤（例えば、ジメチル
ホルムアミド）中、室温付近で反応させること
によつて製造されるアミノ酸ヒドラジドを亜硝酸
酸化合物と反応させ、アジド化合物に変換した
後、アミン化合物と処理することにより行われ
る。

使用される亜硝酸化合物としては、例えば亜
硝酸ナトリウムのようなアルカリ金属亜硝酸塩
又は亜硝酸イソアミルのような亜硝酸アルキル

なエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチ
ルアセトアミドのようなアミド類をあげること
ができる。

使用される活性エステル化剤としては、例え
ば、N-ヒドロキシサクシイミド、1-ヒドロ
キシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-
-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドの
ようなN-ヒドロキシ化合物をあげることがで
き、活性エステル化反応は、ジシクロヘキシル
カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール
のような縮合剤の存在下に好適に行われる。

反応温度は、活性エステル化^上反応は、-10
乃至10℃であり、活性エステル化合物と、ア
ミンとの反応では室温付近であり、反応に要す
る時間は両反応ともに30分乃至10時間であ
る。

混合酸無水物法は、アミノ酸の混合酸無水物
を製造した後、アミンと反応させることにより
行われる。

混合酸無水物とアミンの反応は、不活性溶剤

をあげることができる。

反応は、好適には不活性溶剤中で行われ、使
用される溶剤としては、例えばジメチルホルム
アミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド
類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシ
ド類、N-メチルピロリドンのようなピロリド
ン類をあげることができる。又、本方法の2つ
の工程は、通常1つの反応液中で行われ、反応
温度は、前段が-50℃乃至0℃であり、後段
が-10℃乃至10℃であり又、反応に要する
時間は、前段が5分間乃至1時間であり、後段
が10時間乃至5日間である。

活性エステル法は、アミノ酸を活性エステル
化剤と反応させ、活性エステルを製造した後、
アミン化合物と反応させることによつて行われ
る。

両反応は、好適には、不活性溶剤中で行われ、
使用される溶剤としては、例えば、メチレンク
ロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化
水素類、エーテル、テトラヒドロフランのよう

（例えば、前記のアミド類、エーテル類）中、
クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのよ
うな炭酸低級アルキルハライド又はジエチル
シアノリン酸のようなジ低級アルキルシアノ
リン酸とアミノ酸を反応させることにより達成
される。

反応は、好適には、トリエチルアミン、N-
メチルモルホリンのような有機アミンの存在下
に行われ、反応温度は、-10℃乃至10℃で
あり、反応に要する時間は30分間乃至5時間
である。

混合酸無水物とアミンの反応は、好適には不
活性溶剤（例えば、前記のアミド類、エーテル
類）中、前記の有機アミンの存在下に行われ、
反応温度は0℃乃至室温であり、反応に要する
時間は1時間乃至24時間である。

縮合法は、アミノ酸とアミンをジシクロヘキ
シルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾー
ルのような縮合剤の存在下、直接反応すること
によつて行われる。本反応は前記の活性エス

ルを製造する反応と同様に行われる。

第2工程は、化合物(Ia)における R_4^1 及び/ R_5^1 に含まれるアミノ基、グアニジル基、カルボキシ基、スルホ基の保護基を除去して、化合物(II)を製造する工程である。

保護基の除去反応は、保護基の種類によつて異なるが、常法に従つて行われる。

例えば、アミノ基の保護基が α -ブチルオキシカルボニル基である場合及びカルボキシ基又はスルホ基の保護基が α -ブチル基である場合には、不活性溶剤中(例えば、ジオキサン、メタノール、ジメチルホルムアミド等)、所望により後述するカチオン補捉剤の存在下、相当する化合物を酸(例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸、弗化水素酸、トリフロロボロン・エチレート等)と0℃乃至30℃で20分間乃至1時間処理することにより行われる。

アミノ基の保護基がアラルキルオキシカルボニル基又はカルボネート残基である場合及びカルボキシ基又はスルホ基の保護基がアラルキル

アミノ基のグアニジノ基への変換は、不活性溶媒(例えばジメチルホルムアミド)中、1-グアニル-3,5-ジメチルピラゾール硝酸塩をトリエチルアミン等の塩基の存在下、10℃乃至25℃で1日乃至7日間反応させることによつて達成される[例えば、R.A.B. Bannard et al., Can. J. Chem., 36, 1541 (1958)]。

B法は、化合物(Ia)を別途に製造する方法で、本方の第3工程は化合物(IV)と化合物(V)を用いて、A法第1工程と同様にして行われる。

なお、化合物(IV)は、マロン酸エステルと相当するハライドを用いるマロン酸合成法により製造される(Organic Synthesis, coll. vol. 3, 105)。

C法は、化合物(Ia)をさらに、別途に製造する方法である。

第4工程は、一般式(III)を有する化合物を製造する工程で、化合物(IV)に化合物(VI)を反応させ、得られた化合物を加水分解することにより達成される。化合物(IV)と化合物(VI)の反応は、前記A

基である場合には、不活性溶剤中(例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等相当する化合物を脱触媒還元触媒存在下(例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒等)、常圧乃至10気圧の水素と室温付近で2時間乃至8時間反応することによつて行われる。

カルボキシ基又はスルホ基の保護基が低級アルキル基である場合には、不活性溶剤中(例えば、含水メタノール、含水エタノール等)、アルカリ(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)と0℃乃至30℃で、2時間乃至5時間反応させることによつて行われる。

グアニジル基の保護基がスルホン基である場合には、カチオン補捉剤(例えば、アニソール、チオアニソール等)の存在下、相当する化合物を酸(例えば、弗化水素酸、トリフロロメタンスルホン酸等)と0℃乃至40℃で、15分間乃至1時間処理することによつて行われる。

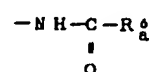
又、所望により、 R^3 及び R^5 に含まれるアミノ基をグアニジノ基に変換することもできる。

法第1工程と同様に行われ、加水分解反応は、前記A法におけるカルボキシ基の保護基が低級アルキル基である場合の脱保護反応と同様に行われる。

第5工程は、一般式(Ia)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中、化合物(IV)を一般式(III)を有するアミン体と反応させることによつて達成され、本工程は、前記A法第1工程と同様に行われる。

本工程で原料として使用される化合物(IV)は公知又は公知の方法[例えば、アール・ビー・アールキユイスト(R.P. Anliquist): プログレス・イン・ドラッグ・リサーチ(Prog. Drug Res.) 20巻, イ・ユンカー編(E. Junker, Verlag) 1976年]によつて容易に製造される。

さらに、化合物(Ia)において、 R^1 が式



を有する基(式中、 R_6^1 は、アラルキルオキシ基又は α -ブチルオキシ基等)である。

(Ia') の $\begin{array}{c} -C-R^a \\ || \\ O \end{array}$ を有する基を除去して、相当するアミノ化合物を製造した後、一般式



(式中、 R^a は前述したものと同意義を示す。) を有するカルボン酸又はその反応性誘導体と反応させて、化合物(Ia)のアシル交換を行うこともできる。

R^a を除去する反応は、前記A法第2工程における相当するアミノ基の保護基の除去反応と同様に行われる。この際、 R^a 及び/又は R^b に保護されたアミノ基が含まれる場合には、適宜保護基を選択することによつて、該当するアミノ基の保護基を除去することなく、アシル交換を行うことができる。

以上の各工程の反応終了後、各目的化合物は常法に従つて反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には戸過により除去した

したようにヒトのレニンに対して優れた阻害作用を奏した。又、化合物(I)は、マーモセツトを用いた経口投与によりすぐれた効果を示すとともに水に対する溶解性も良好であつた。従つてレニン-アンジオテンシン系に基く高血圧症の診断薬及び治療剤、特に経口用として有用である。その投与形態としては例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロツブ剤などによる経口投与ばかりでなく注射剤、坐剤などによる非経口投与をもあげることができる。その使用量は使用目的、症状、年齢などによつて異なるが、例えば1日約0.01mg乃至100mg/kg体重であり、1回または数回に分けて投与することができる。

次に実施例及び参考例をあげ本発明をさらに具体的に説明する。なお、以下の実施例において、スタチル基は、(3R, 4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メチルヘプタノイル基であり、スタチンは、(3R, 4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン

酸、溶剤を留去することにより目的物を得ることができる。さらに、所望により、常法、例えば、再結晶、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

[効果]

本発明の前記一般式(I)を有するペプチド類のヒトのレニンに対する阻害作用試験の結果を以下に示す。なお、試験方法は国府らの方法〔Hypertension, 5, 181~187 (1983)〕に準じて、本発明ペプチドをヒツジレニン基質とあらかじめ混和した後、ヒトレニンを添加することによつて実施した。

| 供試化合物 | ヒトレニンに対する 阻害度(%) (1×10 ⁻⁶ M) |
|----------|--|
| 実施例2の化合物 | 84.0 |
| 実施例3の化合物 | 88.0 |
| 実施例4の化合物 | 77.7 |

本発明の目的化合物(I)は、上記の試験例で示

である。

実施例1

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチル-L-リジノール・塩酸塩

(a) N-ヒープチロキシカルボニル-L-ロイシル-スタチンメチルエステル

N-ヒープチロキシカルボニル-スタチンメチルエステル1.58g (0.04モル)に4規定塩酸/ジオキサン溶液の0.2mlを加え、室温で1時間かきまぜて、ヒープチロキシカルボニル基を除去した。反応液を減圧で濃縮乾燥し、これにN-ヒープチロキシカルボニル-L-ロイシン0.25g (0.04モル)を加え、ジメチルホルムアミド300mlに溶解し、氷冷下シアノリン酸ジエチル0.58g (0.0404モル)、次いでトリエチルアミン0.7g (0.008モル)を滴下した。室温で5時間攪拌した後、溶液を減圧留去し、残液に水を加えて(水性) 0.5モル/LのpHの

末を酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、固体の残渣を酢酸エチル- n -ヘキサンから再結晶して目的化合物13.7gを得た。

融点 124-125℃

- (b) N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチンメチルエステル

N- ϵ -ブチロキシカルボニル-L-ロイシル-スタチンメチルエステル121g

(0.03モル)に4規定塩酸/ジオキサン溶液88mlを加え、1時間かきまぜて、 ϵ -ブチロキシカルボニル基を除去した。反応液を減圧で濃縮乾固し、これにN-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニン10.5g(0.03モル)を加え、ジメチルホルムアミド300mlに溶解し、氷冷下シアノリン酸ジエチル4.84g(0.0303モル)、ついでトリエチルアミン13g

によつてベンジルオキシカルボニル基を除去した。次に触媒を除去し、母液を減圧濃縮後、メタノール-ベンゼンを加え粉末化させ、酢酸エチルから再結晶して目的物2.6gを得た。

融点 103-104℃

- (d) N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチンメチルエステル

3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチンメチルエステル2.6g(5ミリモル)をジメチルホルムアミド50mlに溶解し、ニコチン酸0.818g(5ミリモル)を加え、ついで、氷冷撹拌しながらシアノリン酸ジエチル0.818g(5ミリモル)およびトリエチルアミン1.01g(10ミリモル)を滴下した。室温で5時間撹拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えよく撹拌し、粉末化させた。酢酸エチルに溶解し、水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

(0.012モル)を滴下した。室温で3時間撹拌した後、溶媒を留去し、残渣に水を加えてよく撹拌し、粉末化させた。この粉末を酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、さらに酢酸エチル- n -ヘキサンから再結晶して目的化合物15.4gを得た。

融点 148-149℃

- (c) 3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチンメチルエステル塩酸塩
N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチンメチルエステル3.17g(5ミリモル)をメタノール300mlに溶解し、1規定塩酸5mlを加える。5%パラジウム-炭素350mgを添加後、マグネチックスターラーで撹拌しながら室温で2時間水素を通すこと

へキサンより再結晶し目的化合物2.4gを得た。

融点 140-143℃

- (e) N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチン

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチンメチルエステル2.42g(4ミリモル)をメタノール30mlに溶解し、2規定水酸化ナトリウム3ml(8ミリモル)を加え、室温で4時間撹拌する。ついで減圧下にメタノールを留去し、1規定塩酸でpHを5.0としてから酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、固体の残渣を酢酸エチルから再結晶して、目的化合物1.8gを得た。

融点 172-174℃

$[\alpha]_D^{25} = -8.17^\circ$ (C=0.3, メタノール)

元素分析値: $C_{55}H_{42}N_4O_6 \cdot H_2O$ として

計算値 C, 65.11; H, 7.28; N, 9.21

実測値 C, 64.95; H, 7.06; N, 9.16

- (2) N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-
L-アラニル-L-ロイシル-スタチル-
N^ε-ベンジルオキシカルボニル-L-リジ
ノール

参考例1で合成したN^α-ε-ブチロキシカル
ボニル-N^ε-ベンジルオキシカルボニル-
L-リジノール24.81g(0.677ミリモル)
に4規定塩酸/ジオキサン溶液5mlを加え、
室温で1時間かきまぜて、ε-ブチロキシカ
ルボニル基を除去した。反応液を減圧蒸餾乾
固し、これにジメチルホルムアミド20mlを
加え溶解した。これに実施例1(9)で合成した
N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-
L-アラニル-L-ロイシル-スタチン400
mgを加え、氷冷下シアノリン酸ジエチル
11.04g(0.677ミリモル)、ついでトリエ
チルアミン13.88g(1.35ミリモル)を滴
下した。室温で5時間攪拌した後、溶媒を減

ム-炭素100mgを添加後、マグネチックス
ターラーで攪拌しながら2時間水蒸を通すこ
とによつてベンジルオキシカルボニル基を除
去した。酸媒を除去し、戸液を減圧蒸餾乾固
後、酢酸エチル-ローヘキサンより再沈澱して
目的化合物9.5mgを得た。

融点 184-186℃

[α]_D -6.21° (C=0.3, メタノール)元素分析値: C₃₉H₅₆N₆O₆・2HCl・H₂Oとして

計算値 C, 58.86; H, 7.60; N, 10.56; Cl, 8.81

実測値 C, 58.54; H, 7.62; N, 10.23; Cl, 8.72

実施例2

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-
L-アラニル-L-ロイシル-スタチル-L-
リジンアミド・2塩酸塩

N^α-ε-ブチロキシカルボニル-N^ε-ベンジ
ルオキシカルボニル-L-リジンアミド27.0
mg(0.68ミリモル)を4規定塩酸/ジオキサ
ン溶液5ml中、室温で20分間処置し、減圧蒸

留去し、残渣に水を加え、酢酸エチル抽出
する。有機層を5%炭酸ナトリウム、水で順
次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホル
ム/メタノール=15/1)にて精製し、目
的化合物1.67mgを得た。

融点 185-187℃

元素分析値: C₄₇H₆₂N₆O₈・H₂Oとして

計算値 C, 65.87; H, 7.53; N, 9.81

実測値 C, 65.33; H, 7.41; N, 9.72

- (2) N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-
L-アラニル-L-ロイシル-スタチル-
L-リジノール・2塩酸塩

実施例1(9)で合成したN-ニコチノイル-
3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-
ロイシル-スタチル-N^ε-ベンジルオキシカ
ルボニル-L-リジノール15.0mg(0.175
ミリモル)をメタノール15mlに溶解し、1
規定塩酸0.35mlを加えた。10%パラジウ

ムに溶解し、実施例1(9)で合成したN-ニコチ
ノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル
-L-ロイシル-スタチン40.0mg(0.68ミ
リモル)とシアノリン酸ジエチル13.0mg
(0.68ミリモル)を加えて、氷冷した。トリ
エチルアミン13.8mg(1.38ミリモル)を滴
下し、3時間室温で攪拌した。反応液に倍量の
酢酸エチルを加え、5%重曹水と飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を
減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフ
イー(展開溶媒:塩化メチレン/メタノール=
10/1)で精製し、N-ニコチノイル-3-
(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシ
ル-スタチル-N^ε-ベンジルオキシカルボニ
ル-L-リジンアミド2.00mgを無色粉末として
得た。この全量(0.33ミリモル)をメタノー
ルに溶解し、1規定塩酸0.68ml(0.68ミリ
モル)を加え、10%パラジウム-炭素触媒で
加水分解した。酸媒を除去し、戸液を減圧蒸
留した。残渣に酢酸エチルを加えて析出した沈

液を戸取り、無色粉末として目的化合物160
mgを得た。

融点 147-149℃

$[\alpha]_D^{25} = -60.3^\circ$ (C=0.3, メタノール)

元素分析値 $C_{59}H_{55}N_7O_6 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値 C, 57.28; H, 7.39; N, 11.99; Cl, 8.67

実測値 C, 57.67; H, 7.29; N, 11.43; Cl, 8.73

実施例 3

N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-
ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-
スタチル-ε-L-リジンエチルエステル・2
塩酸塩

(a) N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-
ナフチル)-L-ヒスチジールスタチンヒ
ドラジド

N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-
ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジ
ンヒドラジド4.76g(9.5ミリモル)をジ
メチルホルムアミド30mlに溶解し、-80
℃に冷却し、4規定塩酸/ジオキサソル溶液

全量(5.6ミリモル)をジメチルホルムアミ
ド30mlに溶解し、抱水ヒドラジン5.6g
(11.2ミリモル)を加えて室温で2日間攪
拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加
えて、析出した沈殿を戸取り、N-ベンジル
オキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-
L-アラニル-L-ヒスチジールスタチンヒ
ドラジド3.08gを無色粉末として得た。

融点 178-181℃

$[\alpha]_D^{25} = -69.3^\circ$ (C=0.3, メタノール)

元素分析値 $C_{55}H_{45}N_7O_6$ として

計算値 C, 62.91; H, 6.59; N, 14.61

実測値 C, 63.85; H, 6.45; N, 15.03

(b) N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-
ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジ
ル-スタチル-ε-L-リジンエチルエス
テル・2塩酸塩

(a)で合成したN-ベンジルオキシカルボ
ニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-

8.08(32.3ミリモル)と亜硝酸イソアミ
ル1.76ml(10.5ミリモル)を加えた後、
-20℃で10分間攪拌した。ヒドラジドが
消失したので確認して、反応液を再び-80
℃に冷却し、N-メチルモルホリン3.34g
(33ミリモル)を加えて中和した。このア
ジド溶液にスタチンメチルエステル塩酸塩
2.14g(9.5ミリモル)のジメチルホルム
アミド溶液20mlとN-メチルモルホリン
0.98g(9.5ミリモル)を加え、4℃で3
日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に
5%重曹水を加えて析出した油状物を酢酸エ
チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮
した。残渣にジエチルエーテルの酢酸エチル
混合溶剤(2:1)を加え、析出したゼリー
状の沈殿物を戸取り、N-ベンジルオキシカ
ルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラ
ニル-L-ヒスチジールスタチンメチルエス
テル3.87gを淡黄色粉末として得た。この

母(0.5ミリモル)をジメチルホルムアミド
8mlに溶解し、-80℃に冷却し、4規定塩
酸/ジオキサソル溶液0.43ml(1.7ミリモル)
と亜硝酸イソアミル0.08ml(0.55ミリモ
ル)を加えた後、-20℃で10分間攪拌し
た。反応液を再び-80℃に冷却し、N-メ
チルモルホリン1.72mg(1.7ミリモル)を
加えて中和した。これに、Na-β-チロキシ
カルボニル-N-ベンジルオキシカルボニル
-L-リジンエチルエステル2.25mg(0.55
ミリモル)のベンジルオキシカルボニル基を
1.0%パラジウム-炭素を触媒として加水素
分解して得られたNa-γ-β-チロキシカルボ
ニル-L-リジンエチルエステル塩酸塩のジ
メチルホルムアミド溶液5mlとN-メチルモ
ルホリン5.1mg(0.55ミリモル)を加え、
4℃で2日間攪拌した。反応液に倍量の酢酸
エチルを加え、5%重曹水、飽和食塩水で洗
浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減
圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルの酢酸
エチル混合溶剤(2:1)を加え、析出したゼ
リー状の沈殿物を戸取り、N-ベンジルオキ
シカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラ
ニル-L-ヒスチジールスタチンメチルエス
テル3.87gを淡黄色粉末として得た。この

イー（展開溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-（1-ナフチル）-L-アスパラニル-L-ヒスチジル-スタチル-N^H-⁷-アチロキシカルボニル-L-リジンエチルエステル117mgを無色粉末として得た。これを4規定塩酸／ジオキサン溶液5ml中、室温で20分間処理し、減圧濃縮、乾固した。固体残渣にジエチルエーテルを加えてつきくだし、ろ取した。無色粉末として目的化合物166mgを得た。

融点 131-133℃

$[\alpha]_D^{25} - 8.13^\circ$ (C=0.3, メタノール)

元素分析値 $C_{43}H_{57}N_7O_8 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値 C, 58.82; H, 6.88; N, 10.27; Cl, 1.80

実測値 C, 58.54; H, 6.78; N, 9.48; Cl, 2.05

実施例4

N-〔ビス(1-ナフチルメチル)アセチル〕-L-ロイシル-スタチル-L-リジンアミド
・塩酸塩

ル〕-L-ロイシン

実施例4(a)で合成したエステル83g(153ミリモル)をエタノール200ml中に溶解し、10%パラジウム-炭素10gを加え、水素雰囲気下、室温にて、一晚攪拌した。攪拌後、触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物を白色結晶として66g(85%)得た。

融点 164-166℃

(c) N-〔ビス(1-ナフチルメチル)アセチル〕-L-ロイシル-スタチンメチルエステル

実施例4(b)で合成した、N-〔ビス(1-ナフチルメチル)アセチル〕-L-ロイシン470g(104ミリモル)及びスタチンメチルエステル塩酸塩235g(104ミリモル)を無水テトラヒドロフラン100ml中に溶解し、窒素雰囲気下、シアノリン酸ジエチル113ml(114ミリモル)、トリエチル

(a) N-〔ビス(1-ナフチルメチル)アセチル〕-L-ロイシンベンジルエステル

ビス(1-ナフチルメチル)酢酸881g(20ミリモル)及び、L-ロイシンベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩780g(20ミリモル)を無水テトラヒドロフラン200ml中に懸濁させ、窒素雰囲気下、シアノリン酸ジエチル133ml(22ミリモル)、トリエチルアミン614ml(44ミリモル)を氷冷下に加え、さらに、室温にて一晚攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて、順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1:3)にて精製し、標記化合物を白色結晶として83g(78%)得た。

融点 88-91℃

(b) N-〔ビス(1-ナフチルメチル)アセチル〕-L-ロイシル-スタチンメチルエステル

て一晚攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1:4)にて精製し、標記化合物の1/2水和物を白色結晶として、450g(88%)得た。

融点 71-75℃

元素分析値: $C_{59}H_{48}N_2O_5 \cdot 1/2H_2O$ として

計算値 C, 72.80; H, 7.78; N, 4.42

実測値 C, 72.66; H, 7.73; N, 4.51

(d) N-〔ビス(1-ナフチルメチル)アセチル〕-L-ロイシル-スタチン

実施例4(c)で合成したメチルエステル100g(160ミリモル)を水及びメタノールの混合液(1:4)50ml中に溶解し、氷冷下水酸化ナトリウム840mg(16ミリモル)を水10mlに溶解した水溶液を加え、そのまま1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、さらに、濃塩酸にてpHを1とした後、析出した結晶をろ取、乾燥して、

%) 得た。

融点 98-104℃

$[\alpha]_D^{25} -8.00^\circ$ (C=0.3, メタノール)

元素分析値: $C_{38}H_{46}N_2O_5$ として

計算値: C, 74.73; H, 7.58; N, 4.59

実測値: C, 74.11; H, 7.70; N, 4.58

- (e) N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチル-N-β-ベンジルオキシカルボニル-L-リジンアミド
- N-ε-ブトキシカルボニル-N-ε-ベンジルオキシカルボニル-L-リジンアミド 200mg (0.51ミリモル) を4規定塩酸/ジオキサニにて、ε-ブトキシカルボニル基を除去した塩酸塩、及び実施例4(d)で合成した、N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチン 310mg (0.51ミリモル) を無水テトラヒドロフラン中に溶解し、窒素雰囲気下、シアノリン酸ジエチル 0.08ml (0.59ミリモル)、トリエチルアミン 0.18ml (1.15ミリモル) を

融点 151-154℃

$[\alpha]_D^{25} -8.73^\circ$ (C=0.3, メタノール)

元素分析値: $C_{44}H_{59}N_5O_5 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値 C, 62.46; H, 7.85; N, 8.94; Cl, 4.53

実測値 C, 62.78; H, 8.13; N, 8.13; Cl, 4.93

実施例 5

N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチル-L-リジノール・塩酸塩

- (a) N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチル-N-β-ベンジルオキシカルボニル-L-リジノール

実施例4(d)で合成したN-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチン 400mg (0.64ミリモル) と前もつてN-ε-ブチロキシカルボニル-N-ε-ベンジルオキシカルボニル-L-リジノール 233mg (0.84ミリモル) を常法により4規定塩酸/ジオキサニ醇液にて、ε-ブチロキシカルボニル基を除去して得たN-β-ベンジ

ルオキシカルボニル-L-リジノール塩酸塩を加えてジメチルホルムアミド 20ml に溶解した。氷冷下、80%シアノリン酸ジエチル 185mg (1.20ミリモル) およびトリエチルアミン 500mg (4.95ミリモル) を滴下し、4℃で1時間、室温で一夜攪拌した。反応液は氷水中にあげ、酢酸エチルを加え抽出した後、10%くえん酸水溶液、10%重曹水飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル分取用薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、白色粉末として目的化合物 350mg 得た。

融点 101-103℃

元素分析値: $C_{52}H_{65}N_5O_7 \cdot H_2O$ として

計算値 C, 70.17; H, 7.59; N, 7.87

実測値 C, 69.61; H, 7.45; N, 7.61

- (d) N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチル-L-リジンアミド・塩酸塩

実施例4(e)で合成した化合物 283mg (0.33ミリモル) をエタノール 10ml 中に溶解し、1規定塩酸 0.33ml 及び10%パラジウム-炭素 30mg を加え、水素雰囲気、3時間攪拌した。触媒を除去し、母液を減圧乾燥させ、標記化合物の1水和物を白色結晶として、187mg (74%) 得た。

ルオキシカルボニル-L-リジノール塩酸塩を加えてジメチルホルムアミド 20ml に溶解した。氷冷下、80%シアノリン酸ジエチル 185mg (1.20ミリモル) およびトリエチルアミン 500mg (4.95ミリモル) を滴下し、4℃で1時間、室温で一夜攪拌した。反応液は氷水中にあげ、酢酸エチルを加え抽出した後、10%くえん酸水溶液、10%重曹水飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル分取用薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、白色粉末として目的化合物 350mg 得た。

融点 75-80℃

元素分析値 $C_{52}H_{66}N_4O_7$ として

計算値: C, 72.70; H, 7.74; N, 8.52

実測値: C, 72.43; H, 7.95; N, 8.29

- (b) N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチル-L-リジノール

ール・塩酸塩

N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシルースタチル-N^c-カルボベンゾイルオキシ-L-リジノール1000g (0.22ミリモル)をメタノール10mlに溶解させ、1規定塩酸塩0.23ml、10%パラジウム-炭素50gを加え接触還元を4時間行つた。反応液を分別し、蒸餾後、エーテルを加えると目的化合物110gが無色粉末として得られた。

融点 105-110℃

$[\alpha]_D^{25} -6.3^{\circ}$ (C=0.3, メタノール)

元素分析値 $C_{44}H_{60}N_4O_5 \cdot HCl$ として

計算値: C, 69.40; H, 8.08; N, 13.8

実測値: C, 69.41; H, 8.24; N, 13.4

実施例 6

α - [N - [ビス (1 - ナフチルメチル) アセチル] - L - ロイシルースタチルアミノ] - ϵ - アミノピメリン酸・塩酸塩

(a) α - [N - [ビス (1 - ナフチルメチル)

アセチル] - L - ロイシルースタチルアミノ] - N^c- ϵ -ブチロキシカルボニルアミノピメリン酸

α - [N - [ビス (1 - ナフチルメチル) アセチル] - L - ロイシルースタチルアミノ] - N^c- ϵ -ブチロキシカルボニルアミノピメリン酸 α , ϵ -ジメチルエステル450g (0.49ミリモル)を10%水酸化ナトリウム(水/メタノール=1/5)10mlを加え、30分間室温で攪拌した。反応液を減圧下蒸餾し、酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸餾した。残渣をメチレンクロライド-ローヘキサンより再沈殿させ、白色の目的化合物360gを得た。

融点 115-120℃

元素分析値 $C_{50}H_{66}N_4O_{10} \cdot 3/2H_2O$ として

計算値: C, 68.88; H, 7.64; N, 6.16

実測値: C, 68.39; H, 7.56; N, 5.72

アセチル]-L-ロイシルースタチルアミノ]-N^c- ϵ -ブチロキシカルボニルアミノピメリン酸 α , ϵ -ジメチルエステル

N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシルースタチン500g (0.80ミリモル) N^c-アミノ-N^c- ϵ -ブチロキシカルボニルアミノピメリン酸 α , ϵ -ジメチルエステル253g (0.80ミリモル)をジメチルホルムアミド15mlに溶解し、氷冷下80%シアノリン酸ジエチル155g (0.95ミリモル)およびトリエチルアミン0.5mlを加え1時間、室温で3時間攪拌した。反応液は氷水中に加え、酢酸エチルによつて抽出し、10%クエン酸水溶液、10%重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸餾した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、白色粉末として目的化合物450gを得た。

(b) α - [N - [ビス (1 - ナフチルメチル)

アセチル] - L - ロイシルースタチルアミノ] - ϵ - アミノピメリン酸・塩酸塩

α - [N - [2 - (1 - ナフチル) メチル - 3 - (1 - ナフチル) プロピオニル] - L - ロイシルースタチルアミノ] - N^c- ϵ -ブチロキシカルボニルアミノピメリン酸250g (0.28ミリモル)を4規定塩酸/ジオキサン溶液10mlを加え30分間攪拌した。反応液を減圧蒸餾後し、エーテルを加えて洗浄し、その後クロロホルム-ローヘキサンより再沈殿させ、白色の目的化合物200gを得た。

融点 140-150℃

$[\alpha]_D^{25} -6.7^{\circ}$ (C=0.3, メタノール).

元素分析値 $C_{45}H_{58}N_4O_8 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 64.54; H, 7.34; N, 6.69

実測値: C, 64.28; H, 7.29; N, 6.45

実施例 7

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-

N α -L-リジンアミド・塩酸塩

実施例 1 (a) において、N-テートキシカルボニル-L-ロイシンの代りに N-テートキシカルボニル-L-^テアルタミンを使用し、実施例 1 (f) において、N ϵ -ベンジルオキシカルボニルリジノールの代りに N ϵ -ベンジルオキシカルボニルリジンアミドを使用する他、実施例 1 (a) 乃至 (g) と同様にして、テートキシカルボニルスタチンメチルエステルおよび N-テートキシカルボニルグルタミンを出発原料として、標記化合物を合成した。

融点 54-55℃

元素分析値: C₃₈H₅₂N₈O₇·HCl·3H₂O として

計算値: C, 53.43; H, 7.22; N, 13.61; Cl, 4.31

実測値: C, 53.42; H, 7.42; N, 13.89; Cl, 4.59

実施例 8

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-グルタミンル-スタチル-N ϵ -L-リジノール・3塩酸塩

実施例 1 (a) において、N-テートキシカル

ボニルリジンメチルエステルの代りに N-テートキシカルボニルリジノールを合成した。

(b) 化合物 8 (a) を出発原料として、実施例 1 (d) において、縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドを使用する他、実施例 1 (c) および (d) と同様の反応を行つた後、塩化水素-ジオキサンで処理し、標記化合物を合成した。

融点 134-138℃

実施例 10

N-イソニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチル-N ϵ -L-リジノール・3塩酸塩

実施例 1 (d) において、縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドを使用する他、実施例 1 (c) および (d) と同様にして、N ϵ -[N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-ヒスチジル-スタチル]-N α -テートキシカルボニルリジノールおよびイソニコチン酸を出発原料として得られた化合物を塩化水素-ジオキサンと処理して、標記化合物

ボニルロイシンの代りに、N-テートキシカルボニルグルタミンを使用する他、実施例 1 (a) 乃至 (g) と同様にして、N-テートキシカルボニルスタチンメチルエステルおよび N-テートキシカルボニルグルタミンを出発原料として、標記化合物を合成した。

融点 120-124℃

元素分析値 C₃₈H₅₃N₇O₇·2HCl·3H₂O として

計算値: C, 53.90; H, 7.26; N, 11.58; Cl, 8.37

実測値: C, 53.88; H, 7.55; N, 11.32; Cl, 8.57

実施例 9

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチル-N ϵ -L-リジノール・3塩酸塩

(a) 実施例 3 (b) において、N α -テートキシカルボニルリジンメチルエステルの代りに N α -テートキシカルボニルリジノールを使用する他、実施例 3 (a) および (b) と同様にして、N ϵ -[N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒス

物を合成した。

融点 137-140℃

実施例 11

N-ニコリノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチル-N ϵ -L-リジノール・3塩酸塩

実施例 1 (d) において、縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドを使用する他、実施例 1 (c) および (d) と同様にして、N ϵ -[N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-ヒスチジル-スタチル]-N α -テートキシカルボニルリジノールおよびニコリン酸を出発原料として、得られた化合物を塩化水素-ジオキサンと処理して、標記化合物を合成した。

融点 141-145℃

実施例 12

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチル-N ϵ -L-リジンメチルエステル

実施例 3 (b)と同様に、N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチン ヒドラジドとN α -テ-プトキシカルボニルリジン メチルエステルを反応させ、得られた化合物を、縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドおよびN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドを使用する他、実施例 3 (b)と同様にして、標記化合物を合成した。

融点 119-123℃

元素分析値 $C_{40}H_{52}N_8O_7 \cdot 2.5H_2O$ として

計算値: C, 52.91; H, 2.16; N, 12.67

実測値: C, 52.18; H, 2.68; N, 12.55

実施例 13

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチル-N α -L-リジンアミド・3塩酸塩

実施例 3 (b)と同様に、N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチン ヒドラジドと

ニコチン酸と反応させ、N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-3-(4-チアゾリル)-DL-アラニル-(2R,3S)-ノルスタチン メチルエステルを合成した。

マスマスペクトル, m/e : 828 (M^+)

(b) 実施例 3 (a)と同様に実施例 14 (a)の化合物をヒドラジンと反応させ、得られた化合物をN α -テ-プトキシカルボニルリジン メチルエステルの代わりにN α -テ-プトキシカルボニルリジンアミドを使用する他、実施例 3 (b)と同様に処理して、標記化合物を合成した。

融点 92-96℃

元素分析値 $C_{36}H_{48}N_8O_6 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 51.26; H, 6.23; N, 12.59;

8.160; Cl, 11.95

実測値: C, 51.11; H, 6.21; N, 12.26;

8.288; Cl, 12.20

実施例 15

N α -[N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチル-N α -L-リジンアミド・3塩酸塩]

N α -テ-プトキシカルボニルリジンアミドを反応させ、得られた化合物を、縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドおよびN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドを使用する他、実施例 3 (b)と同様にして無定形の標記化合物を合成した。

元素分析値 $C_{39}H_{51}N_9O_6 \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$ として

計算値: C, 50.73; H, 6.77; N, 12.65

実測値: C, 50.48; H, 6.21; N, 12.38

実施例 14

N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-3-(4-チアゾリル)-DL-アラニル-(2R,3S)-ノルスタチル-N α -L-リジンアミド・3塩酸塩

(a) 実施例 3 (a)の第1段階および第2段階と同様に、N-テ-プトキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-3-(4-チアゾリル)-DL-アラニン ヒドラジドとノルスタチン メチルエステルを反応させ、得られた化合物を、実施例 1 (d)と同様に、

(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-スタチル]-N α -テ-プトキシカルボニル-L-リジン エチルエステル

実施例 3 (a)の第1段階および第2段階と同様に、N-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジンヒドラジドとN α -スタチル-N α -テ-プトキシカルボニルリジン エチルエステルを反応させ標記化合物を合成した。

融点 152-154℃

実施例 16

N-2-(2-メトキシエトキシ)エトキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチル-N α -L-リジンノール・塩酸塩

実施例 1 (c)および(d)と同様に、N-2-(2-メトキシエトキシ)エトキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニンとロイシン ベンジルエステルを反応させ、得られた化

ボニル リジノールを実施例1 (f) および (g) と同様に反応させ、標記化合物を合成した。

融点 122 - 128 °C

実施例 17

N - (5 - アミノ - 2 - ニトロベンゾイル)
- 3 - (1 - ナフチル) - L - アラニル - L -
ヒスチジル - スタチル - N α - L - リジン メチ
ルエステル・3塩酸塩

実施例1 (d) と同様に、N α -3 - (1 - ナフチル) - L - アラニル - L - ヒスチジル - スタチル - N α - テープトキシカルボニルリジン メチルエステルと2 - ニトロ - 5 - アミノ安息香酸を反応させ、得られた化合物を塩化水素 / ジオキサンと処理して、標記化合物を合成した。

融点 115 - 180 °C

実施例 18

N - (5 - アミノ - 2 - ニトロベンゾイル)
- 3 - (1 - ナフチル) - L - アラニル - L -
ヒスチジル - スタチル - N α - L - リジノール・
3塩酸塩

ジノールの代わりに、N α -ベンジルオキシカルボニルリジンアミドを使用する他、実施例1 (d) 乃至 (g) と同様に、3 - (1 - ナフチル) - L - アラニル - L - グルタミニル - スタチン メチルエステルとモルホリノ酢酸から標記化合物を合成した。

融点 88 - 88 °C

元素分析値 C₃₈H₅₈N₈O \cdot 1 $\frac{1}{2}$ HCl \cdot 1 $\frac{1}{2}$ H₂O として

計算値: C, 54.55; H, 7.53; N, 12.30; Cl, 8.36

実測値: C, 54.45; H, 7.73; N, 12.15; Cl, 8.07

実施例 21

N - モルホリノアセチル - 3 - (1 - ナフチル)
- L - アラニル - L - グルタミニル - スタ
チル - N α - L - リジノール・4塩酸塩

実施例1 (f) および (g) と同様に、3 - (1 - ナフチル) - L - アラニル - L - グルタミニル - スタチン メチルエステルとモルホリノ酢酸から標記化合物を合成した。

融点 123 - 128 °C

実施例17の化合物を実施例1 (e) と同様に加水分解し、標記化合物を得た。

融点 180 - 185 °C

実施例 19

N - モルホリノアセチル - 3 - (1 - ナフチル)
- L - アラニル - L - ロイシル - スタチル
- N α - L - リジノール・2塩酸塩

実施例1 (d) 乃至 (g) と同様に、3 - (1 - ナフチル) - L - アラニル - L - ロイシル - スタチン メチルエステルとモルホリノ酢酸から標記化合物を合成した。

融点 100 - 105 °C

元素分析値 C₃₉H₆₂N₆O₇ \cdot 2HCl \cdot H₂O として

計算値: C, 57.27; H, 8.13; N, 10.28; Cl, 8.87

実測値: C, 57.63; H, 8.06; N, 9.58; Cl, 9.00

実施例 20

N - モルホリノアセチル - 3 - (1 - ナフチル)
- L - アラニル - L - グルタミニル - スタ
チル - N α - L - リジンアミド・1 $\frac{1}{2}$ 塩酸塩

実施例1 (f) において、N α -ベンジルオキシリ

計算値: C, 51.41; H, 7.15; N, 11.04; Cl, 15.97

実測値: C, 51.70; H, 7.45; N, 10.81; Cl, 16.22

実施例 22

N - [ビス(1 - ナフチルメチル)アセチル]
- L - イソロイシル - スタチル - N α - L - リジ
ン・1.3トリフルオロ酢酸塩

実施例4 (a) および (b) と同様に、ビス(1 - ナフチルメチル)酢酸とN - ベンジルオキシカルボニルイソロイシンから得られた化合物とN α -スタチル - N α - テープトキシカルボニルリジン テープチルエステルを実施例4 (a) と同様に反応させ、さらにトリフルオロ酢酸と処理して、標記化合物を合成した。

融点 68 - 69 °C

元素分析値 C₄₄H₅₈N₄O₆ \cdot 1.3CF₃CO₂H \cdot H₂O として

計算値: C, 61.82; H, 6.83; N, 8.18; F, 8.19

実測値: C, 61.84; H, 7.05; N, 8.18; F, 8.36

実施例 23

N - [ビス(1 - ナフチルメチル)アセチル]

リジン・L5トリフルオロ酢酸塩

実施例4(a)と同様に、N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-イソロイシンとN α -スタチル-N ϵ -ヒューブトキシカルボニルリジン ヒューブチルエステルを反応させ、得られた化合物をアニソールの存在下、トリフルオロ酢酸と処理して、標記化合物を合成した。

融点 142-144℃

元素分析値 $C_{44}H_{58}N_4O_6 \cdot 1\frac{1}{2}CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

計算値: C, 61.42; H, 6.64; N, 8.10; F, 8.30

実測値: C, 61.45; H, 6.70; N, 8.08; F, 8.25

実施例24

N-モルホリノアセチル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-3-(4-チアゾリル)-D,L-アラニル-スタチル-N ϵ -L-リジノール・3塩酸塩

実施例1(d)と同様に、3-(1-ナフチル)-L-アラニル-3-(4-チアゾリル)-D,L-アラニル-スタチン メチルエステルとモ

融点 130-135℃

実施例26

N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチル-N ϵ -L-リジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例4(c)と同様に、N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]ロイシンとN α -スタチル-N ϵ -ヒューブトキシカルボニルリジン ヒューブチルエステルを反応させ、得られた化合物をトリフルオロ酢酸と処理して標記化合物を合成した。

融点 125-130℃

実施例27

N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ヒスチジール-スタチン-2-(アミノエチル)アミノエチルアミド

実施例3(a)の第1段階および第2段階と同様にして、N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ヒスチジール-スタチン ヒドラジドメジエチレントリアミンから標記化合物を

ルホリノ酢酸を反応させ、得られた化合物をヒドラジンと処理した後、N α -ヒューブトキシカルボニルリジンの代わりにN α -ヒューブトキシカルボニルリジノールを使用する他、実施例3(b)と同様にして、標記化合物を合成した。

融点 92-96℃

元素分析値 $C_{58}H_{48}N_8O_6 \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$ として

計算値: C, 48.75; H, 2.03; N, 10.69;

8.148; Cl, 11.59

実測値: C, 48.20; H, 2.05; N, 10.52;

8.215; Cl, 11.76

実施例28

N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]-L-ロイシル-スタチル-N α -L-リジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例4(c)と同様に、ビス(1-ナフチルメチル)アセチルロイシンとN α -スタチル-N ϵ -ヒューブトキシカルボニルリジン ヒューブチルエステルを反応させ、得られた化合物をトリフルオロ酢酸と処理して、標記化合物を合成した。

合成した。

融点 128-132℃

元素分析値 $C_{42}H_{55}N_7O_4 \cdot 2CH_3CO_2H$ として

計算値: C, 65.77; H, 7.32; N, 11.67

実測値: C, 65.35; H, 6.84; N, 11.37

実施例29

N-[2-(1-ナフチルメチル)-6-フェニルヘキサノイル]-L-ロイシル-スタチル-N ϵ -L-リジン

実施例1(a)および(b)と同様にして、N-ベンジルオキシカルボニルロイシンとN α -スタチル-N ϵ -ヒューブトキシカルボニルリジン ヒューブチルエステルから得られた化合物を6-フェニル-2-(1-ナフチルメチル)ヘキサノールと実施例1(d)と同様に反応させ、次いで弗化水素と処理して標記化合物を合成した。

融点 150-160℃

元素分析値 $C_{45}H_{62}N_4O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

計算値: C, 70.17; H, 6.63; N, 7.61

実測値: C, 70.18; H, 6.54; N, 7.58

實施例 28

N - ニコチノイル - 3 - (1 - ナフチル) -
L - アラニル - L - ロイシル - スタチル - NR -
 L - リジンアミド・2 塩 塩塩

実施例 1 (D) および (C) と同様にして、 Na-O -
ブトキシカルボニル-N α -ベンジルオキシカル
ボニルリジンアミドと N-ニコチノイル-3-
(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシ
ル-スタチン⁵ から糖配化合物を合成した。

138-141C

元素分析値 $C_{39}H_{55}N_7O_6 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算值：C.57.28;H.7.39;N.11.99;O ℓ .267

实测值: C. 57.57; H. 7.29; N. 11.43; Cl. 8.73

实施例 3 a

N - ニコチノイル - 3 - (1 - ナフチル) -
L - アラニル - L - ロイシル - ステチル - N^o -
L - リジノール・2 塩酸塩

・ 実施例 1 (d) と同様にして、 $\text{Na}^+ - [3 - (1 - \text{ナフチル}) - \text{L} - \text{アラニル} - \text{L} - \text{ロイシル} - \text{スチル} - \text{L} - \text{アラニル} - \text{L} - \text{ロイシル} - \text{スチル}] - \text{Na}^+ - \text{ヒプトキシカルボニルリジノ}$

ナフチル) - L - アラニル - L - イソロイシル
- スタチル - NH₂ - L - リジン・トリフルオロ酢
酸塩

実施例 1 (f) および (c) と同様にして、N-ベン
ジロキシカルボニル-3-(1-ナフチル)
-L-アラニンとイソロイシン ベンジルエス
テルから得られた化合物を N^ε-スタチル-N^α-
-ε-ブトキシカルボニルリジン-ε-ブチルエ
ステルと、実施例 1 (f) と同様に反応させ、続いて、F
アニソールの存在、トリフルオロ酢酸と処
理して、標記化合物を合成した。

融点 180—183℃

元素分析值 $C_{41}H_{57}N_5O_8 \cdot 1.2CF_3CO_2H \cdot H_2O$

として

計量值：C, 57.74; H, 6.72; N, 2.76; F, 1.58

實驗值：C, 57.56; H, 6.76; N, 17.8; F, 18.0

哭 應 例 3 2

$$\begin{array}{l} \text{M} - \text{ニコチノイル} - 3 - (1 - \text{ナフチル}) - \\ \text{L} - \text{アラニル} - 3 - (4 - \text{チアゾリル}) - \text{DL} \end{array}$$

ルとニコチン酸から得られた化合物を塩化水素／ジオキサンと処理して、標記化合物を合成した。

93-95C

元素分析値 $C_{39}H_{56}N_6O_6 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として

計算值: C. 57.56; H. 7.68; N. 10.33; Cl. 8.71

元素值：C, 67.73; H, 7.56; N, 10.04; Cl, 8.98

實施例 3 1.

N - ニコチノイル - 3 - (1 - ナフチル) -
L - アラニル - L - ロイシル - スタチル - (4
- アミノメチル) ベンジルアミド ・ 2 塩酸塩

実施例 1 (F) と同様に、N-ニコチノイル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチンとモノ-トープトキシカルボニル- β -キシリレン ジアミンを反応させ、得られた化合物を塩化水素/ジオキサンで処理して、糖配化合物を合成した。

144-148C

實施例 3 2

N - ペンジル オキシカルボニル - 3 - (1 -

3 煇散煇

(a) 実施例 3 (a) の第 1 段階および第 2 段階と同様にして、N-ヒューブトキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-3-(4-チアゾリル)-DL-アラニン ヒドライドと スタチン メチルエステルから得られた化合物を塩化水素と処理して、3-(1-ナフチル)-L-アラニル-3-(4-チアゾリル)-DL-アラニルスタチン メチルエステルを合成した。

(b) 実施例 1 (d) と同様に、実施例 3 3 (a) の化合物とニコチン酸を反応させ、得られた化合物をヒドラジンと処理した後、N-tert-ブトキシカルボニルリジノールを実施例 3 (b) と同様に反応させ、標記化合物を合成した。

烟点 94-98℃

元素分析値 $\text{C}_{59}\text{H}_{61}\text{N}_7\text{O}_6\text{B} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C. 51.51; H. 6.05; N. 10.78;

8,153; C/L 1170

ପ୍ରାନ୍ତ ନାମ : ଓଡ଼ିଶା

8.120; Cl, 11.30

実施例 34

N-ビコリノイル-3-(1-ナフチル)-
L-アラニル-L-ロイシル-スタチル-N⁺-
L-リジノール・2塩酸塩

実施例 1 (a), (c) および (d) と同様にして、実施例 1 (b) の化合物と N⁺-ε-ブチロキシカルボニルリジノールから得られた化合物をビコリン酸と実施例 1 (c) と同様に反応させ、続いて塩化水素/ジオキサンと処理して、標記化合物を合成した。

融点 88-90℃

元素分析値 C₅₉H₅₆N₆O₆・2HCl・4H₂O として

計算値: C, 54.88; H, 8.08; N, 8.88; Cl, 8.32

実測値: C, 54.70; H, 7.81; N, 8.64; Cl, 8.60

実施例 35

N-イソニコチノイル-3-(1-ナフチル)-
-L-アラニル-L-ロイシル-スタチル-N⁺-
-リジノール・2塩酸塩

実施例 1 (c) と同様にして、N⁺-3-(1-ナフチル)

参考例 1

N⁺-ε-ブチロキシカルボニル-N⁺-ベンジ
ルオキシカルボニル-L-リジノール

塩化リチウム 10 g (0.24 モル) をエタノール及びテトラヒドロフランの混合溶液 (3:2) 340 ml に溶かしそこへ水素化ホウ素ナトリウム 9 g (0.24 モル) を加えて 30 分間かくはんした後、N⁺-ε-ブチロキシカルボニル-N⁺-ベンジロキシカルボニル-L-リジノールメチルエステル 21.6 g (0.08 モル) をエタノール及びテトラヒドロフラン混合溶液 (3:2) 160 ml にとかして加え、室温で 1 日撹拌した。アセトンを 20 ml 加えて 10 分撹拌後、反応液を濃縮し残渣に水を加えてとかし、ベンゼンで抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルとローヘキサンで再結晶させて白色針状晶の目的物を 11 g 得た。

融点 88-87℃

(α_D²⁵ -1.10; c=0.3, メタノール)

ル)-L-アラニル-L-ロイシル-スタチル)-
 -N⁺-ε-ブチロキシカルボニルリジノールと
 イソニコチン酸を反応させ、得られた化合物を
 塩化水素/ジオキサンと処理して、標記化合物
 を合成した。

融点 80-82℃

元素分析値 C₅₉H₅₆N₆O₆・2HCl・2H₂O として

計算値: C, 57.56; H, 7.68; N, 10.33; Cl, 8.71

実測値: C, 57.40; H, 7.54; N, 10.16; Cl, 8.01

実施例 36

N-[ビス(1-ナフチルメチル)アセチル]
-L-ロイシル-スタチル-N⁺-L-リジノ
ール・塩酸塩

実施例 1 (c) および (d) と同様にして、実施例 4
 (d) の化合物と N⁺-ベンジロキシカルボニルリ
 ジノールから標記化合物を合成した。

融点 105-110℃

元素分析値 C₄₄H₄₀N₄O₅・HCl として

計算値: C, 68.40; H, 8.08; N, 7.36; Cl, 4.68

実測値: C, 68.41; H, 8.24; N, 7.24; Cl, 4.02

参考例 2

N-ε-ブチロキシカルボニル-3-(1-
ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジル-
スタチンヒドラジド

N-ベンジロキシカルボニル-3-(1-
 ナフチル)-アラニル-L-ヒスチジル-スタ
 チンメチルエステル 24.2 g (0.087 ミリモル)
 を 25 多臭化水素/酢酸溶液 20 ml 中、室温で
 30 分間処理し、氷冷下 10 多重質水を加え、
 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒
 を減圧留去し、得られた残渣をジメチルホルムア
 ミド 20 ml を加え溶解し、ジ-ε-ブチルジヤ
 ルボネート 0.87 g (4 ミリモル) およびトリ
 エチルアミン 0.75 g (7.4 ミリモル) を加え
 室温で 14 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、
 残渣に酢酸エチルを加え、5 多重質水、飽和食
 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
 減圧濃縮した。残渣にメタノール 20 ml を加え
 室温で 1 時間撹拌し、減圧濃縮し、残渣にメタノール 20 ml を加え

ル)を加えて室温2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて、析出した沈殿をろ取し、N-ヒープチロキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニル-L-ヒスチジルスルホニド1.61gを無色粉末として得た。

参考例 1

N-(ビス(1-ナフチルメチル)アセチル)-L-イソロイシンベンジルエステル

ビス(1-ナフチルメチル)酢酸2.4g(7ミリモル)とL-イソロイシンベンジルエステル・ポートルエンスルホン酸塩2.8g(7ミリモル)を21mlのジメチルホルムアミドに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.5g(15ミリモル)とシアノリン酸ジエチル1.15g(7ミリモル)を加え、室温にて2時間攪拌し、1晩放置後、減圧下ジメチルホルムアミドを除き、水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。抽出液は水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶

媒:酢酸エチル/ロ-ヘキサン=1/4)により精製し、目的化合物として、2.2g(57.8%)の油状物質を得た。

元素分析値: $C_{37}H_{37}NO_3$ として

計算値: C, 81.74; H, 6.86; N, 2.58

実測値: C, 81.47; H, 6.93; N, 2.65

出願人 三共株式会社
代理人 弁理士 樋出 庄治

第1頁の続き

| ⑤Int.Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|-----------------------|-------|-----------|
| C 07 C 129/12 | | 6785-4H |
| 147/02 | | 7188-4H |
| 147/14 | | E-7188-4H |
| 149/243 | | 7188-4H |
| 149/273 | | D-7188-4H |
| C 07 D 233/64 | 1 0 6 | 7624-4C |
| 261/08 | | 7624-4C |
| 333/38 | | 7822-4C |
| 521/00 | | |
| C 07 K 5/06 | | Z-8318-4H |
| 5/08 | | 8318-4H |
| // A 61 K 31/165 | ABU | |
| 31/33 | AEQ | |